



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
CENTRO DE PESQUISAS LEÔNIDAS E MARIA DEANE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**

**MESTRADO EM SAÚDE, SOCIEDADE E ENDEMIAS NA  
AMAZÔNIA**

**Relação entre periodontite crônica e marcadores do risco  
cardiovascular**

**JOSÉ EDUARDO GOMES DOMINGUES**

**Orientação: Profº Dr. Emerson Silva Lima  
Co-orientação: Profº Dr. Mario Vianna Vettore**

**MANAUS (AM)  
2008**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
CENTRO DE PESQUISAS LEÔNIDAS E MARIA DEANE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**

**MESTRADO EM SAÚDE, SOCIEDADE E ENDEMIAS NA  
AMAZÔNIA**

**Relação entre periodontite crônica e marcadores do risco  
cardiovascular**

**JOSÉ EDUARDO GOMES DOMINGUES**

Dissertação apresentada à  
Coordenação do Programa de Pós  
Graduação em Saúde, Sociedade e  
Endemias na Amazônia, como requisito  
para obtenção do título de Mestre.

**Orientação: Profº Dr. Emerson Silva Lima  
Co-orientação: Profº Dr. Mario Vianna Vettore**

**MANAUS (AM)  
2008**

Domingues, José Eduardo Gomes, 1968 -77p

Relação entre marcadores do risco cardiovascular e a periodontite crônica./ José Eduardo Gomes Domingues. Manaus, 2008.

Orientador: Prof. Dr. Emerson Silva Lima  
Co-orientador. Prof. Dr. Mario Vianna Vettore.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Amazonas - UFAM/ Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane - Fundação Oswaldo Cruz (CPqLMD - Fiocruz) /Universidade Federal do Pará – UFPA, Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia. Área de Concentração : Dinâmicas dos agravos e das doenças prevalentes na Amazônia.

1. Proteína C reativa. 2. PCR. 3. HDL-c. 4. LDL eletronegativo. 5. Periodontite crônica. 6. Marcadores do risco cardiovascular

## **Relação entre periodontite crônica e marcadores do risco cardiovascular**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Multinstitucional em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia (Universidade Federal do Amazonas, Centro de Pesquisas Leônidas e Maria Deane (CPqLMD/Fiocruz-Amazônia) e Universidade Federal do Pará), como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre.

Aprovado em: 31/03/2008

### **BANCA EXAMINADORA**

**Dr. Emerson Silva Lima – Presidente (UFAM)**

**Dr<sup>a</sup> Cleópatra Medina Noronha Areossa – Membro (UFAM)**

**Dr. Lúcio de Souza Gonçalves – Membro (UFRJ)**

## **DEDICATÓRIA**

À memória de meus pais, *Eduardo Lourenço Domingues e Omar Gomes de Almeida Domingues*, que apesar de toda adversidade das suas vidas e o brevíssimo tempo de convivência, sempre se preocuparam a nos oferecer instrução e conhecimento para enfrentar os desafios do cotidiano.

*Muito Amor e Saudade!*

À minha companheira de longa caminhada

*Luciane Tellechea Paz da Silva (Luca)*,

por fazer parte de todos os meus planos e sonhos, compartilhando os meus desesperos e as nossas mais sagradas alegrias, e compreender a minha propositada ausência na dedicação ao aprendizado da construção do conhecimento.

*Te Amo!*

As minhas irmãs

À memória de *Maria Cristian Gomes Domingues*. Pela sua saudosa presença, traduzir felicidades.

*Maria da Graça Domingues Martins, Maria Silvania Gomes Domingues e Janie Gomes Domingues*, pelo carinho, convívio e aprendizado. E principalmente por impregnarem na minha'alma a opção de ser professor.

*Maria da Glória Gomes Domingues*, pelo carinho, convívio e ter contribuído substancialmente na minha formação.

Ao meu irmão, *Brasiluso Gomes Domingues*, pelo carinho e convívio

*Amo Vocês!*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus Professores e Orientadores *Dr Emerson Silva Lima* e *Dr. Mario Vianna Vettore* pelo aprendizado da experiência. Exemplos de seriedade, competência e dedicação à construção do conhecimento.

A *Profª Drª Maria Augusta Bessa Rebello*, por contribuir no esboço deste estudo, “por me dar de presente” meus dois competentes orientadores, e por representar um exemplo de disciplina, seriedade e dedicação.

Aos meus Professores do Mestrado em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia: *Profª Drª Maria Luiza Garnelo Pereira, Profª Drª Jane Felipe Beltrão, Profª Drª Rosana Cristina Pereira Parente, Profª Drª Ana Lúcia Escobar, Profª Drª Ana Cira dos Santos Lucas, Profª Drª Regina Fátima Feio Barroso, Prof. Dr. Hideraldo Lima da Costa, Prof. Dr. Fernando Abad Franch*, pelo rico aprendizado e convivência neste período.

Aos meus colegas de turma do Mestrado pelo carinho, amizade e por trilharmos experiências diferentes que nos levam ao mesmo lugar, o aprendizado da produção do conhecimento para a melhoria da saúde das populações. Um abraço fraterno para *Ana Cláudia Camillo, Andréa Ribeiro, Cristiana Pereira, Felicien Vasquez, Jaime Louzada, João Siqueira, Joselita Nobre, Kévia Marinho, Luciana Pires, Márcia Cristina Lopes, Randolpho Araújo, Rodrigo Tobias, Sandro Magno Costa*.

Ao **Prof. Paulo Jacob São Thiago**, então meu chefe no extinto Departamento de Estomatologia, que carinhosamente foi o primeiro a me ligar me avisando que estava aprovado para cursar este Mestrado.

As Professoras da Universidade Federal do Amazonas, colegas na Disciplina de Diagnostico Bucal, **MSc Juliana Vianna Pereira e a Dr<sup>a</sup> Nikeila Chacon de Oliveira Conde**, pela convivência diária, pelo carinho e pela força cotidiana para a conclusão deste trabalho.

Aos Professores da Universidade Federal do Amazonas, colegas na Disciplina de Cirurgia Bucal, **Ricardo Franklin Gondim, Giorge Pessoa de Jesus e Dr. Petrus Pereira Gomes** que compreenderam a minha ausência e sempre me estimularam nesse desafio.

A Professora da Disciplina de Periodontia Universidade Federal do Amazonas, **Miriam Raquel Ardigó Westphal**, pelo carinho e colaboração neste desafio.

Aos Professores da Disciplina de Periodontia da Universidade Federal do Amazonas **Maurício Crispim Sanches e Samuel Lungareze** pela convivência na coleta de dados na clínica de periodontia.

A Professora **MSc Flávia Cohen Carneiro**, Coordenadora do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas pela ajuda em alguns momentos.

As Professoras da Universidade Federal do Amazonas ***Dr<sup>a</sup> Maria Fulgência Costa Lima Bandeira, MSc Patrícia Pinto Lopes, Carina Toda e Cristiane Nagai*** pelo convívio durante a coleta de dados na clínica da Disciplina de Dentística.

As Professoras da Universidade Federal do Amazonas ***MSc Luciana Stocker, Ana Paula Correa*** pelo convívio durante a disciplina de Diagnóstico Bucal.

Aos Professores da Universidade Federal do Amazonas ***MSc Daniel Lungareze, Therezinha de Jesus C. C. Paiva, MSc Wilson Maia de Oliveira Junior, MSc Celso Tinoco Cavalcante, Aida Renee Assayag Hanan, Dr<sup>a</sup> Angela Delfina Bittencourt Garrido, MSc Janete Maria Rebelo Vieira, Dr Emilio Sponchiavo, Carlos Alberto*** pelo carinho que me receberam nas clínicas durante a coleta dos dados deste estudo.

A ***Arlete da Silva Ribeiro***, Assistente Social, da nossa Faculdade que me pôs a disposição a primeira lista de pacientes, a qual foi fundamental para o início da pesquisa. E sempre de forma educada se colocou a disposição para contribuir no estudo.

Aos funcionários ***João Jurema Cruz de Oliveira, Leonice Soares da Silva e Lázaro de Oliveira Basílio*** da recepção da nossa Faculdade que contribuíram quando solicitados na separação de prontuários dos pacientes participantes do estudo.

A amiga ***Íris Delmar de Oliveira***, Técnica em enfermagem do serviço de Enfermagem da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas, parceira na coleta de sangue, participante do cotidiano da pesquisa e da minha angústia diária na busca dos pacientes, obrigado por ter me ajudado nesse aprendizado de paciência e perseverança.

As Farmacêuticas Bioquímicas: ***Roseane Gomes da Silva, Débora C. de Lima Fernandes e Carolina Marinho da Costa*** do Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas, que realizaram as análises das amostras sanguíneas coletadas.

Aos Funcionários do Setor de Enfermagem ***Elaine Runa de Barros, Francisco das Chagas Silva, Francisca da Silva Araújo, Sara Santos da Costa, Ailza Vilaça Pereira e Raimundo Rosas Lira*** pelo carinho e colaboração.

A todos os Acadêmicos (as) que contribuíram como meus auxiliares e anotadores dos dados periodontais neste projeto de pesquisa. De forma mais do que especial aos meus queridos alunos ***Fabício Rebello Passos, Adriano Wilber Azevedo Brust e a aluna Livia Coutinho Varejão*** que me acompanharam do início ao fim deste percurso, e também a ***Dayane Oliveira***, que contribuiu de forma decisiva na fase final. Mais uma vez Obrigado!

Aos amigos e familiares que compreenderam a minha ausência neste período e que carinhosamente se preocuparam e deram força para a conclusão deste projeto.

E **principalmente**, a todos *os pacientes* que voluntariamente aceitaram a participar deste estudo.

*“Uma longa caminhada  
sempre começa com um primeiro passo.”*

***Láó-Tsé***

## RESUMO

*Introdução:* Recentes estudos têm investigado a relação da periodontite com várias condições sistêmicas, entre elas as doenças cardiovasculares, responsáveis pela morbi-mortalidade de quase metade da população em muitos países.

*Objetivo:* Avaliar a associação entre parâmetros clínicos da doença periodontal e concentrações plasmáticas de marcadores do risco cardiovascular em pacientes com diferentes níveis de periodontite crônica.

*Material e Métodos:* Participaram do estudo 90 pacientes, nos quais foram coletadas informações sócio-demográficas e realizados exames periodontais completos para o registro de índice de placa, índice gengival, profundidade de bolsa à sondagem (PBS), nível clínico de inserção (NCI) e retração gengival. Além disso, as concentrações plasmáticas de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), proteína C reativa (PCR) e PCR-ultra-sensível (PCRus) e (LDL) determinadas por Imunoturbidimetria ou por ensaio imunoenzimático foram quantificadas. As associações entre variáveis contínuas da doença periodontal e concentrações plasmáticas de marcadores do risco cardiovascular foram testadas utilizando-se o Coeficiente de Correlação de Spearman e Modelos Lineares Generalizados. Comparações das concentrações plasmáticas de marcadores do risco cardiovascular foram conduzidas entre grupos de indivíduos com diferentes níveis de doença periodontal de acordo com diferentes pontos de corte através do teste qui-quadrado e teste *t*.

*Resultados:* Não foi observada associação entre as concentrações plasmáticas de PCR, PCR-us e o LDL com os parâmetros clínicos da doença periodontal. Observou-se uma correlação inversa estatisticamente significativa entre o HDL-c plasmático e o número de sítios com PBS  $\geq 3$  mm ( $r=-0,223$ ) e número de sítios com PBS  $\geq 3$  mm e NCI  $\geq 3$  mm ( $r=-0,216$ ). Após o ajuste para placa dental e fumo as associações permaneceram significativas para ambos os parâmetros periodontais ( $p<0,05$ ). As concentrações de HDL-c foram estatisticamente diferentes entre os grupos com diferentes níveis de doença periodontal ( $p=0,019$ ). Os grupos foram formados pela divisão amostral em tercís a partir da média de PBS: 1<sup>o</sup>Tercil  $<2,18$ mm; 2<sup>o</sup>Tercil = 2,18 a 2,55mm e 3<sup>o</sup>Tercil  $>2,55$ mm. As médias de concentrações HDL-c foram estatisticamente diferentes entre os grupos com ou sem doença periodontal ( $p=0,016$ ), sendo considerado com doença periodontal os sujeitos com pelo menos 46 sítios (mediana) com PBS  $\geq 3$ mm.

*Conclusão:* Parâmetros clínicos da periodontite crônica parecem estar associados com as concentrações plasmáticas de HDL-c.

**Unitermos:** Proteína C reativa; PCR; HDL-c; LDL eletronegativo; Periodontite crônica; Marcadores do risco cardiovascular

## ABSTRACT

*Introduction:* Recent studies have been investigating the relationship between periodontitis and several systemic conditions, including cardiovascular diseases, which account for almost half of the mortality in several countries.

*Aim:* To assess the relationship between clinical parameters of periodontal disease and plasmatic concentrations of risk markers for cardiovascular diseases in subjects with different levels of chronic periodontitis.

*Material and Methods:* Ninety patients were included on the study. Socio-demographic informations were collected and full periodontal clinical examinations were performed to registry Plaque Index, Gingival Index, Periodontal Probing Pocket Depth (PPD), Clinical Attachment Level (CAL) and gingival recession. The plasmatic concentrations of High Density Lipoprotein (HDL-c), C Reactive Protein (CRP) and CRP- high sensitive (hsCRP) and (LDL<sup>-</sup>) were determined through Immunoturbidimetria or immunoenzymatic assay. The associations between continuous variables of periodontal disease and plasmatic concentrations of risk markers for cardiovascular disease were tested by Spearman Correlation Coefficient and Generalized Linear Models. The comparisons of plasmatic concentrations of cardiovascular risk markers were performed between groups of subjects with different levels of periodontal disease according to different cut-offs of clinical parameters using Qui-square test and *t* test.

*Results:* There was no association between plasmatic concentrations of hsCRP and LDL<sup>-</sup> and clinical parameters of periodontal disease. The HDL-c plasmatic levels were statistically associated with the number of sites with PPD $\geq$ 3mm ( $r=-0.223$ ) and number of sites with PPD $\geq$ 3mm and CAL  $\geq$ 3mm ( $r=-0.216$ ). Those associations remained associated with both periodontal clinical parameters after adjustments for dental plaque and smoking ( $p<0.05$ ). The concentrations of HDL-c were statistically different among groups with different levels of periodontal disease ( $p=0.019$ ). Those groups were composed by sample distribution according to the distribution of tertiles of PPD mean: 1<sup>st</sup> Tertile $<2.18$ mm, 2<sup>nd</sup> Tertile=2.18 to 2,55mm and 3<sup>rd</sup> Tertile  $>2.55$ mm. The mean of HDL-c was statistically different between groups with and without periodontal disease ( $p=0.016$ ). Subjects with at least 46 sites (median) of PPD  $\geq$ 3mm were considered with periodontal disease.

*Conclusion:* Clinical parameters of chronic periodontitis appeared to be associated with HDL-c plasmatic concentrations.

**Keywords:** Reactive C Protein; HDL-c; LDL electronegative; Chronic periodontitis; Markers of the cardiovascular risk

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Características demográficas, sócio-econômicas, fumo e diabetes de indivíduos com diferentes níveis de periodontite crônica (n =90) atendidos no Ambulatório da Faculdade de Odontologia da UFAM, Manaus, AM, Brasil.

**Tabela 2** - Parâmetros clínicos periodontais de indivíduos com diferentes níveis de periodontite crônica (n =90) atendidos no Ambulatório da Faculdade de Odontologia da UFAM, Manaus, AM, Brasil.

**Tabela 3** - Associação entre doença periodontal e marcadores de risco para doenças cardiovasculares de indivíduos com periodontite crônica (n =90) atendidos no Ambulatório da Faculdade de Odontologia da UFAM, Manaus, AM, Brasil.

**Tabela 4** Coeficiente de Correlação de Spearman entre parâmetros clínicos periodontais e marcadores bioquímicos do risco para doenças cardiovasculares de indivíduos com diferentes níveis de periodontite crônica (n =90) atendidos no Ambulatório da Faculdade de Odontologia da UFAM, Manaus, AM, Brasil.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AAP:** *American Academy of Periodontology*

**AS:** Ácido siálico

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL)

**ARIC:** *Atherosclerosis Risk in Communities*

**AVC:** Acidente vascular cerebral

**CPI:** *Community Periodontal Index* (Índice Periodontal comunitário)

**CPITN:** *Community Periodontal Index for Treatment Needs* (Índice Periodontal comunitário para necessidade de tratamento)

**CPSS:** *Clinical Periodontal Sum Score* (soma dos parâmetros clínicos periodontais)

**CRP:** *C reactive protein*

**DATASUS:** Banco de dados do Sistema Único de Saúde (BRASIL)

**ELISA:** *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

**GLM:** *General Linear Models* (Modelos Lineares Generalizados)

**GUN:** Gengivite ulcerativa necrosante

**HDL:** *High Density Lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidade)

**HDL-c:** *High Density Lipoprotein – cholesterol* (Proteína de alta densidade – colesterol)

**HIV:** *Human Immunodeficient Vírus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

**hsCRP:** high sensitive C reactive protein

**IL-1 $\beta$ :** Interleucina 1 $\beta$

**IL-6:** Interleucina 6

**Ig A:** Imunoglobulina A

**IMC:** Índice de massa corporal

**IP:** Índice de Placa

**ICNTP:** Índice Comunitário de Necessidade de Tratamento Periodontal

**ISS:** Índice de Sangramento à Sondagem

**LDL:** *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)

**LDL<sup>-</sup>:** *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade) – menos ou eletronegativa

**LDL-ox:** *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade) – oxidada

**NCI:** Nível Clínico de Inserção

**NHANES:** *National Health and Nutrition Examination Survey*

**PBS:** Profundidade de Bolsa à Sondagem

**PCR:** Proteína C Reativa

**PCR<sub>us</sub>:** Proteína C Reativa – Método Ultra Sensível

**RG:** Recessão gengival

**SPSS:** *Statistical Package for Social Sciences*

**TDI:** Índice Dental Total

**TNF:** Fator de necrose tumoral

**TNF- $\alpha$ :** Fator de necrose tumoral alfa ( $\alpha$ )

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	20
<b>2. Revisão de Literatura</b>	22
<i>Caracterização e classificação da doença periodontal</i>	22
<i>Microbiologia da doença periodontal</i>	25
<i>Epidemiologia da doença periodontal</i>	26
<i>Doença periodontal e condições sistêmicas</i>	28
<i>Doença Periodontal e risco cardiovascular</i>	29
<i>Marcadores bioquímicos do risco cardiovascular e doença periodontal</i>	33
<b>3. Artigo</b>	41
<b>“Relação entre marcadores do risco cardiovascular e a periodontite crônica”</b>	
<i>Resumo</i>	42
<i>Abstract</i>	43
<i>Introdução</i>	44
<i>Materiais e métodos</i>	46
<i>Resultados</i>	51
<i>Discussão</i>	52
<i>Agradecimentos</i>	55
<i>Referências Bibliográficas</i>	56
<i>Tabelas</i>	60

**4. Referências Bibliográficas**

64

**5. Anexos**

71

**ANEXO I** – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (3pg)

**ANEXO II** – FORMULÁRIO (2pg)

**ANEXO III** - FICHA DO LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES DO PERIODONTO  
(1pg)

## 1. INTRODUÇÃO

A periodontite crônica é a doença periodontal destrutiva mais prevalente em pacientes acima de trinta anos, e se constitui em um processo inflamatório infeccioso nos tecidos de proteção e sustentação dos dentes, mediado pelo nível de resposta imune do hospedeiro. É caracterizada histologicamente pela perda de inserção do tecido conjuntivo e osso alveolar, e conseqüente migração apical do epitélio juncional sobre a superfície radicular. As características clínicas mais freqüentes neste tipo de periodontite são a presença de perda clínica de inserção, retração gengival, aumento de profundidade de bolsa à sondagem, grandes quantidades de biofilme dental e sangramento gengival à sondagem (Lindhe, Karring & Lang, 2005).

A possível associação da doença periodontal com várias condições sistêmicas, como desfechos gestacionais indesejáveis, agravamento do diabetes, doenças pulmonares e doenças cardiovasculares, tem sido objeto de vários estudos epidemiológicos. Esse novo paradigma na periodontologia, denominado a *Medicina Periodontal* ainda é controverso devido a pouca quantidade de estudos conduzidos e pela inconsistência entre alguns achados (Matthews, 2000).

As doenças cardiovasculares são responsáveis pela mortalidade de cerca de 50% da população em alguns países desenvolvidos (Beck *et al.*, 2000). Alguns estudos apresentaram evidências da presença de patógenos periodontais em angioplastias coronarianas (Beck *et al.*, 2001; Dias, 2003) e do aumento das concentrações séricas de marcadores inflamatórios como fibrinogênio, proteína C reativa (PCR), além de modificações do metabolismo lipídico associado com o processo de aterogênese, em pacientes com diferentes níveis de gravidade da doença periodontal (Lowe & Kinane, 2000).

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos que possui um papel na restauração da homeostase após infecções e inflamações com funções microbidas e fagocíticas (Ebersole & Capelli, 2000). É considerada um marcador bioquímico de muitas condições sistêmicas, incluindo um marcador independente do risco cardiovascular quando realizada por metodologia ultra-sensível (Ridker, 2003). Além disso, alguns estudos têm demonstrado associação entre o aumento das concentrações séricas de PCR com a gravidade da doença periodontal (Pitiphat, Savetsilp & Wara-Aswapati, 2008).

Concentrações alteradas de lipoproteínas de alta (HDL) e baixa densidade (LDL) também apresentam um significado clínico para o risco cardiovascular (Libby, Ridker & Maseri, 2002). Neste aspecto, já foi mostrado que o tratamento periodontal pode alterar o metabolismo anti-aterogênico do HDL-c (Pussinen *et al.*, 2004). Uma fração minimamente oxidada do LDL encontrada no plasma, a LDL eletronegativa ou LDL<sup>-</sup> (menos), tem sido estudada como um novo marcador do risco cardiovascular e, a associação da doença periodontal com esse marcador foi pouco explorada (Damasceno *et al.*, 2002; Damasceno *et al.*, 2006).

O intuito deste estudo foi analisar a associação entre parâmetros clínicos da doença periodontal e os níveis séricos de proteína C reativa, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e lipoproteína de baixa densidade eletronegativa (LDL<sup>-</sup>) em pacientes em estágios diferenciados da periodontite crônica, verificando assim a possível plausibilidade biológica entre estes fatores.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### *Caracterização e classificação da doença periodontal*

Dentre as doenças que acometem a cavidade bucal, a doença periodontal e a cárie dentária caracterizam-se como as de maior prevalência, são responsáveis pela perda dentária em grandes parcelas da população. A cárie dentária exerce esse papel na fase infantil e na adolescência e conjuntamente com a doença periodontal na fase adulta (Gonçalves *et al.*, 2005).

As periodontopatias caracterizam-se etimologicamente, como qualquer quebra no equilíbrio dos tecidos de proteção e sustentação dos elementos dentários, que incluem a gengiva, ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar e, são classificadas como gengivites e periodontites (Lindhe, Karring & Lang, 2005). As gengivites caracterizam-se como a doença periodontal de maior prevalência e normalmente denotam manifestações inflamatórias no tecido conjuntivo gengival. Esta doença é ocasionada principalmente, pela presença da placa bacteriana (biofilme dental) supragengival, sendo os sinais clínicos mais comuns, a vermelhidão, o sangramento gengival e o aumento de secreção do fluido gengival, sem a ocorrência de perda de inserção epitelial ou de tecido conjuntivo (Oppermann *et al.*, 2005b).

A última classificação lista mais de quarenta tipos de doenças gengivais que são agrupadas em:

I – Doenças gengivais induzidas pela placa bacteriana (ou biofilme dental), que será objeto de análise deste estudo e que podem estar exarcebadas na puberdade, na gravidez, durante o ciclo menstrual, associada ao consumo de determinados medicamentos, em doenças

sistêmicas como a leucemia e a diabetes ou na forma necrosante como na GUN (Gengivite ulcero necrosante).

II - Lesões Gengivais não induzidas pela placa bacteriana, as quais estão normalmente associadas à infecção por bactérias, fungos e vírus que causam outras doenças, como por exemplo, gonorréia, sífilis, candidíase e herpes entre outras.

III – Manifestações gengivais de processos sistêmicos, como por exemplo: Linquém plano, Pênfigo vulgar, Lúpus eritematoso, Doença linear IgA, entre outras.

IV – Reações alérgicas gengivais a materiais restauradores, cremes dentais, colutórios e alimentos entre outros (AAP, 1999; Armitage, 2004a; Oppermann *et al.*, 2005a; Lindhe, Karring & Lang, 2005).

As periodontites são ocasionadas pela interação entre o biofilme subgengival e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro. Elas representam quadros de maior gravidade, pois compreendem um processo inflamatório e infeccioso nos tecidos de proteção e sustentação dos dentes. São caracterizadas por perda de inserção do tecido conjuntivo e osso alveolar, e conseqüente migração apical do epitélio juncional sobre a superfície radicular. As características clínicas mais freqüentes das periodontites são o aumento da profundidade de bolsa à sondagem e/ou a perda de inserção clínica, e podem ser classificadas como: agressiva, crônica ou associada a condições sistêmicas e genéticas (Oppermann & Rösing, 1999).

A periodontite agressiva é menos comum e, afeta principalmente pacientes jovens e crianças, mas pode ocorrer em pacientes adultos. No passado esta condição foi denominada “periodontite juvenil”. Clinicamente não se verifica uma grande quantidade de fatores locais como biofilme e cálculo associados, porém apresenta uma grande velocidade na perda de inserção do tecido conjuntivo e na destruição óssea e, normalmente outros membros da família possuem a condição (agregação familiar) (Lindhe, Karring & Lang, 2005; Armitage, 2004a).

A periodontite pode ser uma manifestação de quadros sistêmicos associados a distúrbios hematológicos como a neutropenia adquirida e leucemias. Diversos distúrbios genéticos têm a periodontite como evento sindrômico (síndromes de Down, de Marfan, de Papillon-Lefèvre, Chediak-Higashi, deficiência de adesão leucocitária, Cohen, Ehlers-Danlos, Chron e histiocitose) ou associados à doença granulomatosa crônica e que ocasionam deficiência no armazenamento de glicogênio e hipofosfatase. Além de acontecer uma perda óssea periodontal em doenças auto-imunes como o Lúpus Eritematoso (Armitage, 2004a). Discute-se ainda a possível associação a infecção pelo HIV e a periodontite. Apesar da associação entre doenças periodontais necrosantes estarem associadas à pacientes HIV positivos não submetidos às terapias multidrogas, recentemente a prevalência de quadros de necrose nos tecidos periodontais tem reduzido (Lindhe, Karring & Lang, 2005). Possivelmente, o maior acesso à estes tratamentos tem reduzido a prevalência de quadros de necrose.

A periodontite crônica caracteriza-se pela destruição tissular associada à grande quantidade de fatores locais como biofilme e o cálculo subgengival. Apresenta uma maior variabilidade no padrão microbiano e um comportamento de progressão em surtos intercalados por períodos de quiescência (Socransky *et al.*, 1984). A progressão pode ser modificada por fatores locais (Ex: restaurações mal adaptadas) e sistêmicos (Ex: diabetes *mellitus*). Foi chamada no passado de “periodontite do adulto”, pois a sua maior prevalência ocorre em pacientes com 30 anos ou mais de idade (Armitage, 2004a; Oppermann *et al.*, 2005a). As periodontites podem ser classificadas quanto a sua gravidade em leve, moderada e grave a partir do nível clínico de inserção e em localizada e generalizada pelo percentual de sítios afetados (Armitage, 2004<sup>a</sup>: AAP, 2000).

### ***Microbiologia da doença periodontal***

As investigações sobre os agentes etiológicos das doenças periodontais advém do século XIX, e devido as limitadas técnicas utilizadas na época, foram caracterizados como patógenos periodontais grupos diferentes de microrganismos, como amebas, espiroquetas, fusiformes e estreptococos. Entre as décadas de 20 e 60 do século XX, aconteceu um declínio nestes estudos, sendo retomados no início dos anos sessenta. O aprimoramento das técnicas utilizadas nas áreas da microbiologia e da genética permitiu a caracterização de uma grande quantidade de espécies de microrganismos capazes de colonizar as superfícies dentárias supra ou subgingivalmente, e que são relacionadas com a ocorrência e gravidade da doença periodontal. Entretanto, como em outros processos infecciosos, somente a presença de microrganismos patogênicos não é suficiente para a ocorrência de sinais e sintomas da doença periodontal (Lindhe, Karring & Lang, 2005).

Atualmente sabe-se que a doença periodontal possui grande variabilidade no padrão microbiano, pois apresenta o envolvimento de cinco grandes complexos bacterianos, que são formados por um conjunto com cerca de dezesseis espécies. As espécies *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tanerella forsythia*, que compõe o complexo vermelho, são considerados patógenos periodontais verdadeiros (Socransky & Haffagge, 2005).

### *Epidemiologia da doença periodontal*

Baelum & Scheutz (2002) investigaram a distribuição da doença periodontal em vários países africanos. Os percentuais variaram de 36,4% em Uganda a 83% no Quênia para populações com idade entre 35 e 44 anos. É na população negra que se encontra os maiores percentuais de prevalência e gravidade da doença periodontal.

Genco *et al* (2002) afirmaram que formas leves e moderadas atingem 75% da população adulta dos Estados Unidos, e formas graves podem acometer entre 20 a 30% da população. No entanto, estudos sugerem que as prevalências são menores nesta população. Albandar (2002) a partir de dados coletados no NHANES III relatou uma prevalência de profundidade de bolsa à sondagem (PBS)  $\geq 4$  mm de 27,6% em homens e 18,9% nas mulheres. Quando a análise é feita de forma geral se obteve uma prevalência de 23,1%, com concentrações maiores na raça negra, comparadas com hispânicos e descendentes de asiáticos residentes nos EUA.

No Brasil, a maioria dos estudos de prevalência da doença periodontal utilizou o Índice Periodontal Comunitário (*Community Periodontal Index - CPI*), uma modificação do Índice Comunitário de Necessidade de Tratamento Periodontal (*Community Periodontal Index for Treatment Needs - CPITN*), preconizado pela Organização Mundial de Saúde para inquéritos. O último inquérito nacional de saúde bucal, denominado “SB Brasil” foi realizado utilizando o CPI. A prevalência da periodontite grave, utilizando como critério a frequência de PBS maiores que 4 mm no grupo de pessoas na faixa etária de 35 a 44 anos foi de 9,9 % (n=1341), e na faixa etária de 65 a 74 foi de 6,6% (n=337). Ressalta-se que os percentuais de sextantes que foram excluídos do estudo por não conterem os dentes-índices chegaram a 80% na faixa etária de 65 a 74 anos, o que contribuiu para uma baixa prevalência da doença

periodontal neste segmento (PROJETO SB BRASIL, 2003). Este resultado é inferior ao compararmos com outros países da América do Sul, como o Chile e a Argentina que apresentaram uma prevalência de doença periodontal próxima a 30% nestas faixas etárias (Gjermeo *et al.*, 2002).

Estudos epidemiológicos realizados a partir do final da década de 60 quebraram o paradigma da progressão linear da doença periodontal e têm sugerido a sua associação com as condições sócio-econômicas, culturais e étnicas das populações estudadas. Sabe-se atualmente que podemos caracterizar as doenças periodontais como multi-fatoriais, que podem ser moduladas por possíveis fatores de risco como níveis de placa dental, diabetes, fumo, estresse, infecção por HIV e marcadores genéticos (Brown *et al.*, 2002).

Apesar do conhecimento acumulado sobre a prevalência e fatores associados à doença periodontal, existe uma variabilidade de métodos que podem ser usados para sua mensuração e definição, o que pode acarretar divergências quanto a sua prevalência nas populações. Isto decorre devido à diversidade de parâmetros clínicos e existência de diferentes classificações (Kingman & Albandar, 2002).

Os métodos comumente utilizados para avaliar clinicamente a doença periodontal envolvem visualização, sondagem periodontal e realização de exames radiográficos. A Organização Mundial da Saúde preconiza a utilização do Índice Periodontal Comunitário de Necessidade de Tratamento (*Community Periodontal Index for Treatment Needs* - CPITN). Apesar de sua indicação para estudos de prevalência, seu propósito é de avaliar a condição periodontal mais grave, associando ao tipo de tratamento necessário para aquela condição. Assim, seu emprego em estudos epidemiológicos deve ser visto com cautela, pois, apesar de sua utilidade para a organização dos serviços de saúde bucal, o CPITN tende a gerar estimativas enviesadas da prevalência da doença periodontal. Outros procedimentos para estimar a prevalência da doença periodontal incluem a utilização de métodos de avaliação

parcial, como o utilizado em grandes inquéritos populacionais como os NHANES nos Estados Unidos, no qual é avaliada duas hemiarçadas sorteadas (uma inferior/uma superior) e a sondagem é realizada em dois sítios por elemento dentário. As avaliações parciais superestimam a gravidade da doença e, com isso, apresentam normalmente um valor para a prevalência com viés de aferição (Vettore *et al.*, 2007).

O exame periodontal completo por se constituir em uma sondagem em seis sítios de todos os elementos dentários configura-se como o método com maior validade para avaliar a extensão, prevalência e gravidade da doença.

### ***Doença periodontal e condições sistêmicas.***

Atualmente a doença periodontal vem ocupando um espaço importante na epidemiologia, área da ciência que estuda a distribuição das condições relacionadas aos estados de saúde e doenças nas populações (Rouquayrol, 1993). Estudos epidemiológicos realizados a partir da década de 90 vêm contribuindo para a construção de um novo campo de pesquisa na periodontia. Alguns estudos demonstraram que a doença periodontal pode aumentar o risco para algumas condições sistêmicas como doenças cardiovasculares e o nascimento de crianças prematuras e com baixo peso ao nascer (Lowe & Kinane, 2000; Matthews, 2000; Beck *et al.*, 2000). Entretanto, as pesquisas não são consistentes em detectar essas associações, pois em outros estudos a associação entre doença periodontal e condições sistêmicas não foi encontrada (Hujoel *et al.*, 2002; Vettore *et al.*, 2008). Estes estudos sedimentaram na periodontologia um novo paradigma conceitual, denominado “Medicina Periodontal” (Offenbacher & Williams, 2000). Apesar de ter sido apresentado recentemente como uma perspectiva nova de abordagem, a Medicina Periodontal tem seu alicerce em

discussões anteriores advindas do início do século XIX, como a Teoria da Infecção Focal, proposta por John Hunter em 1910 (O`Reilly & Glaffey, 2000).

### ***Doença periodontal e risco cardiovascular.***

É importante ressaltar que as doenças cardiovasculares foram consideradas, segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, a principal causa de óbito no país no ano de 2004, correspondendo a quase 30% do total de óbitos (DATASUS, 2006). Nos Estados Unidos é a principal *causa mortis* desde o início do século passado (Filho & Borges, 2004).

Algumas infecções sistêmicas têm sido relacionadas com o aumento do risco cardiovascular por desencadearem aumento das proteínas de fase aguda. Roivainen *et al* (2000) estudaram as concentrações de PCR e de anticorpos para Adenovírus, Citomegalovírus, Enterovírus, Vírus herpes simples, *Chlamidia pneumoniae* e *Helicobacter pylori* em estudo caso-controle realizado durante 8,5 anos comparando pacientes que tinham eventos de doenças e mortes associados a problemas cardiovasculares e um grupo controle com história de doença cardiovascular, mas que não desenvolveram nenhum evento neste período. Evidenciaram-se associações estatisticamente significantes entre o aumento das concentrações de anticorpos para Vírus herpes simples, *Chlamidia pneumoniae* e de PCR e o grupo que apresentou novos eventos, quando comparado com o grupo controle.

A natureza infecciosa da doença periodontal e seus aspectos crônicos e cíclicos podem ocasionar a invasão de periodontopatógenos e seus produtos nos tecidos do hospedeiro, além de sua disseminação por via hematogênica. O impacto destas ações sobre a saúde sistêmica pode ser de grande magnitude (Offenbacher & Beck, 2004). A disseminação endógena de patógenos periodontais tem sido demonstrada através de estudos nos quais se observaram mecanismos básicos de inflamação sistêmica pela presença das concentrações

alteradas de biomarcadores do risco cardiovascular, como as citocinas de fase aguda (Blake & Ridker, 2002; Beck *et al.*, 1996). As oscilações destas concentrações podem criar mecanismos que podem interagir na patogênese cardiovascular. Estes estudos sugerem que a doença periodontal pode ser um fator de risco para os eventos cardiovasculares (Koenig, 2001; Beck *et al.*, 1998).

A produção das citocinas de fase aguda (interleucinas, fator de necrose tumoral) está intimamente relacionada às características infecciosas e inflamatórias da doença periodontal. Pois, a sua produção está associada a vários processos de agressão tecidual, dentre elas as infecções, são processos distintos aos desencadeados pela especificidade humoral ou celular, são inespecíficos. As citocinas são produzidas após a estimulação da resposta local através de macrófagos, fibroblastos ou células endoteliais por decorrência da circulação endógena de patógenos. Esta resposta de fase aguda tem o propósito de restabelecer a homeostase e remover o fator perturbador. E está associada a vários eventos, entre eles modificações no metabolismo lipídico e protéico e ativação do complemento, vias de coagulação e indução da produção das proteínas da fase aguda. Vários processos infecciosos estarão associados à produção destas proteínas (Haptoglobina, a Antitripsina  $\alpha$ -1 e o fibrinogênio proteína C reativa.). Devido a doença periodontal poder apresentar um quadro crônico de desenvolvimento, caracterizado por momentos de exacerbações localizados e agudos, que estão relacionados com um aumento na produção de endotoxinas bacterianas e/ou penetração de patógenos na circulação sanguínea que contribuem para o desencadeamento destas reações (Ebersole & Cappelli, 2000). Dentre as proteínas de fase aguda, a proteína C reativa quando detectada em altas concentrações é considerada um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, entre eles o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral (Offenbacher & Beck, 2004).

É possível que o processo infeccioso originado a partir da doença periodontal promova nas estruturas endoteliais um quadro inflamatório capaz de desencadear migrações celulares, ocasionando modificações teciduais, como foi demonstrado no trabalho de Dias (2003), no qual foi constatada a presença de patógenos periodontais em amostras de cateteres-balões retirados de angioplastias coronarianas. Tais eventos englobam diferenciações de monócitos em células espumosas lipídicas ao se diferenciarem consomem lipídios oxidados e produzem colesterol. Esses mecanismos associados a uma dieta rica em lipídios promovem modificações anatômicas vasculares ocasionando a diminuição do lúmen vascular pela formação de placas ateromatosas que se aderem às paredes vasculares, conjugada com um aumento do diâmetro vascular, devido a mecanismos de proliferação celular, que ocorrem principalmente na musculatura lisa (Beck *et al.*, 2001).

Estes processos estão intimamente relacionados com a ocorrência de hipertensão arterial e com o aumento do risco de eventos cardiovasculares devido principalmente ao enriquecimento mineral e endurecimento das paredes vasculares. Isto pode levar, por exemplo, a um acidente vascular cerebral (AVC) ou ao desenvolvimento de angina, que é um sintoma da oclusão das artérias coronarianas. Este quadro é ocasionado pelo endurecimento da túnica íntima média, o que atualmente pode ser detectado em formas subclínicas com exames de ultra-som. O trabalho de Beck *et al* (2001) é esclarecedor para relacionar a periodontite e as medidas de espessamento da túnica íntima média, o que nos permite sugerir que a periodontite pode possuir um papel na formação de ateromas.

Em um estudo populacional realizado nos Estados Unidos foram acompanhadas mais de 5.500 pessoas entre 52 a 74 anos de idade durante três anos. As condições periodontais e a dosagem sérica da proteína C reativa pelo método PCR foram avaliadas ao longo do estudo. Verificou-se que os pacientes dentados que possuíam 10% de sítios com profundidade de bolsa à sondagem de 4 mm ou mais apresentaram as maiores concentrações

de proteína C reativa, quando comparados com pessoas sem problemas periodontais (Slade *et al.*, 2003).

Em uma meta-análise publicada por Janket *et al* (2003) foram avaliados nove estudos de coorte. Os autores chegaram à conclusão de que há uma significativa associação entre a doença periodontal e o eventos cardiovasculares, com um risco relativo para acidentes vasculares cerebrais (AVC) de 2,85 (95% IC 1,78 - 4,56), e em pacientes com idade menor ou igual a 65 anos, o risco relativo foi de 1,44 (95% IC 1,2 – 1,73). Entretanto, esta metanálise apresenta problemas relacionados a heterogeneidade dos estudos selecionados, quanto a idade dos grupos, tipo e gravidade da doença periodontal, bem como nas metodologias utilizadas para avaliar o desfecho (Vettore, 2007).

O presente trabalho não possui a intenção de discutir causalidade, pois há consenso da multifatorialidade nas doenças cardiovasculares. Em uma análise recente envolvendo de 35 artigos elaborados a partir de pesquisas viabilizadas por mais de uma década relacionando a doença periodontal e as cardiovasculares, Cunha-Cruz e Nadanovsky (2003) chegaram à conclusão que não há evidências epidemiológicas para uma associação causal entre a doença periodontal e as doenças cardiovasculares.

Outros trabalhos apresentam alguns vieses de seleção e de confusão. Além disso, há ausência da grande maioria dos critérios de Hill para a associação de causalidade (Antunes & Peres, 2006). Estes critérios não são encontrados na análise epidemiológica destes trabalhos, ou devido às dificuldades associadas a cada desenho de estudo aplicado ou ao método de análise da presença e da ausência da doença, tanto para doenças cardiovasculares, como a doença periodontal.

Um dos critérios de Hill que relaciona a presença de marcadores associados ao risco de eventos cardiovasculares e a progressão da doença é a *plausibilidade biológica*. A inconsistência entre os estudos ressalta a importância da realização de mais trabalhos com

adequada qualidade metodológica com o objetivo é testar a associação entre concentrações de marcadores bioquímicos do risco cardiovascular em grupos que apresentem diferentes níveis de doença periodontal crônica.

### ***Marcadores bioquímicos do risco cardiovascular e a doença periodontal***

Alguns estudos foram realizados com o intento de demonstrar esta associação, Loos *et al* (2000), analisando 150 indivíduos, sendo 107 com doença e 43 sem doença periodontal, sendo o diagnóstico feito a partir da análise radiográfica de todos os elementos dentários. O grupo controle formado a partir da média de perda óssea menor que 2 mm e dois grupos: periodontite localizada (n=53) e generalizada (n=54), caracterizados pela presença de pelo menos 8 elementos dentários com perda óssea igual a um terço da raiz. Estes grupos foram pareados pela idade e gênero. Pacientes com comprometimentos sistêmicos foram excluídos. Foi analisado o nível da infecção instalada pela contagem de células sanguíneas de defesa, concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios do risco cardiovascular como a PCR e IL-6, marcadores bioquímicos do risco cardiovascular como colesterol total, triglicerídeos, HDL-c e LDL-c. Esse estudo demonstrou resultados estatisticamente significativos entre o aumento da contagem de neutrófilos, IL-6 e PCR com parâmetros clínicos da doença periodontal.

Slade *et al* (2000) analisaram dados coletados no terceiro levantamento nacional em saúde e nutrição (NHANES III), realizado nos Estados Unidos. Os dados utilizados foram das pessoas maiores de 18 anos que foram submetidas ao exame periodontal e que as informações das concentrações de PCR estavam disponíveis. Os dados periodontais deste levantamento foram coletados em duas hemi-arcadas por paciente, sendo uma superior e uma inferior definidas por sorteio. O exame foi realizado por seis examinadores previamente calibrados. A amostra analisada foi de 12.949 pessoas que possuíam ao menos um elemento

dentário, acrescentando 1.817 edêntulos para que se pudesse verificar se havia um decréscimo das concentrações de PCR nestes pacientes. Com o controle adequado dos fatores de confusão, como diabetes e fumo, chegaram a resultados que demonstraram significância estatística entre o aumento da gravidade da doença periodontal e as concentrações de PCR. Entretanto também foram encontradas alterações nas concentrações de PCR nos edêntulos. Também utilizando dados do 3<sup>o</sup> inquérito nacional em saúde e nutrição dos Estados Unidos da América (NHANES III), Wu *et al* (2000) avaliaram a associação entre as condições periodontais e concentrações de marcadores bioquímicos e inflamatórios do risco cardiovascular. Foram investigados pacientes com idade igual ou superior a 17 anos em uma amostra de 10.146 participantes para as concentrações de colesterol total, HDL-c e PCR e 4.461 para o fibrinogênio. As informações clínicas do estado periodontal foram o sangramento gengival, índice de cálculo e profundidade de bolsa à sondagem. Os exames periodontais foram realizados em dois sítios por elemento dentário de duas hemiarcadas por indivíduo, sendo uma inferior e uma superior obtidas por sorteio. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com os níveis de gravidade da doença periodontal e foram analisadas informações sócio-demográficas. Os resultados demonstraram associações estatisticamente significativas entre os níveis de gravidade da doença periodontal e o aumento das concentrações de PCR e fibrinogênio. Não foi observada associação da doença periodontal com o colesterol total e com o HDL-c.

Noack *et al* (2001) analisaram as concentrações séricas de HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos, PCRus e Anticorpos para patógenos periodontais em 174 indivíduos examinados através do exame periodontal completo. A amostra populacional foi dividida em três grupos a partir dos valores dos níveis clínico de inserção periodontal (NCI): grupo controle ( $NCI \leq 2\text{mm}$ ,  $n=65$ ), grupo com perda de inserção clínica moderada ( $2\text{mm} > NCI \leq 3\text{mm}$ ,  $n=59$ ) e um grupo com perda de inserção clínica grave ( $NCI > 3\text{mm}$ ,  $n=50$ ). Com

ajuste para terceiras variáveis, como o índice de massa corporal, idade e fumo, foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a gravidade da doença periodontal e concentrações de PCRus ( $p=0,036$ ).

Buhlin *et al* (2003) estudaram a associação entre as concentrações plasmáticas de diversos marcadores bioquímicos e inflamatórios do risco cardiovascular (colesterol total e o HDL-c, proteínas de fase aguda como PCRus, fator de necrose tumoral - TNF, haptoglobina, antitripsina  $\alpha 1$ , anticorpos para determinados microorganismos e LDL-ox) e a doença periodontal. Foram examinados 96 pacientes sem doença cardiovascular instalada, separados em um grupo controle sem doença periodontal ( $n=46$ , média de idade de 50 anos), e um grupo com a doença periodontal ( $n=50$ , média de idade de 57 anos). Os pacientes foram submetidos ao exame periodontal completo, realizado por um único examinador previamente calibrado, e ao exame radiográfico periapical. O critério de diagnóstico da doença periodontal foi a presença de pelo menos 7 sítios com perda de inserção clínica de 6 mm. Os resultados que apresentaram significância estatística foram a associação entre o HDL-c (relação inversa) e a PCR-us com o sangramento à sondagem e com o aumento da profundidade de bolsa à sondagem, sugerindo uma relação destes marcadores do risco cardiovascular com a gravidade da doença periodontal.

Nos Estados Unidos, Slade *et al* (2003) convidaram os participantes de uma coorte para caracterizar os fatores de risco para aterosclerose (ARIC- Atherosclerosis Risk in Communities), que dispunham de dados das concentrações séricas de PCR, realizadas pelo método ELISA, para serem submetidos à exames periodontais. Dados antropométricos e clínicos foram coletados de uma amostra de 5.552 participantes com idade entre 52 e 74 anos, selecionados em quatro comunidades. Informações periodontais foram coletadas a partir do exame periodontal completo, realizados por quatro examinadores calibrados. Neste estudo ficou demonstrado que as maiores médias das concentrações da PCR sérica foram

encontradas em pessoas com doença periodontal generalizada (>30% dos sítios com PBS  $\geq$  4mm) quando comparadas com o grupo que apresentava menos de 30% dos sítios afetados. Após ajuste para as co-variáveis ficou evidenciada uma associação estatisticamente significativa entre o aumento das concentrações de PCR e o IMC com a gravidade da doença periodontal.

Saito *et al* (2003) analisaram as concentrações séricas de HDL, triglicerídeos, colesterol total, insulina, glicose, fosfatase alcalina, contagem de células sanguíneas e PCR em 179 pacientes com idade entre 50 e 54 anos e que tivessem pelo menos 10 elementos dentários. Estas variáveis foram associadas a medidas de perda óssea alveolar em pré-molares e molares realizadas a partir de radiográficas panorâmicas. Os resultados apresentaram associações estatisticamente significativas entre as concentrações de PCR e a perda óssea alveolar após ajustes para variáveis como fumo, idade, triglicerídeos, HDL-c e IMC.

D'aiuto, Ready e Tonetti (2004) selecionaram 94 pacientes (idade  $46 \pm 9$  anos) sem problemas sistêmicos, com presença acentuada de fumantes (42%) e caucasianos (65%). Os critérios de exclusão do estudo foram o consumo de medicamentos e algumas condições sistêmicas. Os pacientes apresentavam periodontite crônica grave generalizada, com presença de profundidade de bolsa à sondagem de 6 mm ou mais, e perda óssea atingindo um percentual maior que 30% dos sítios. Os participantes receberam tratamento periodontal não cirúrgico e coletas sanguíneas foram realizadas no período de 2 e 6 meses após a conclusão do tratamento. Coletas sanguíneas foram realizadas para análise sérica de interleucina 6 (IL-6) pelo método ELISA, e PCR por ensaio por imunoturbidimetria ultra sensível. Os resultados demonstraram uma diminuição estatisticamente significativa das concentrações de PCR após o tratamento ( $p < 0,001$ ) em 40 participantes.

Em estudo que analisou o potencial do tratamento da doença periodontal crônica em modificar as concentrações de marcadores do risco cardiovascular, foram selecionados

pacientes não fumantes com idade entre 30 e 60 anos. Estes pacientes tinham que ter 20 dentes presentes e pelo menos cinco dentes com profundidade de bolsa a sondagem de 5mm ou mais. Alguns critérios de exclusão utilizados foram a presença de problemas sistêmicos, consumo de medicamentos e realização de tratamento periodontal em um período inferior a seis meses ou durante o protocolo do estudo. Foram selecionados 39 pacientes, divididos em dois grupos, um recebendo tratamento desde o início do estudo (grupo teste, n=24) e o outro recebendo o tratamento ao final do estudo (grupo controle, n=15). A avaliação periodontal foi realizada a partir do Índice de Placa (Silness & Løe), sondagem de quatro sítios por elemento dentário e exames radiográficos. Os marcadores investigados no estudo foram: concentrações séricas e plasmáticas de PCRus, fibrinogênio, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ácido siálico (AS). As amostras de sangue e as respectivas análises foram realizadas no início e ao longo das seis semanas de tratamento em um grupo, e no início e após 3 meses no grupo não tratado. Os resultados do estudo não demonstraram significância estatística no impacto do tratamento nas modificações das concentrações dos marcadores inflamatórios do risco cardiovascular (Ide *et al.*, 2003).

Em estudo recente na Tailândia onde foram analisadas as modificações das concentrações séricas de PCRus com a gravidade da doença periodontal, foram avaliados 121 pacientes através do exame periodontal completo e divididos em três grupos: 38 pacientes controle (nenhum sitio PBS $\geq$ 5mm), 62 com periodontite moderada (1-30% dos sítios com PBS $\geq$ 5mm) e 21 pacientes com periodontite severa (>30% dos sítios com PBS $\geq$ 5mm). Analisando as amostras sanguíneas foram encontrados resultados estatisticamente significativos relacionando as concentrações da PCRus com a doença periodontal (Pitiphat, Savetsilp & Wara-Aswapati, 2008).

Katz, Chaushu & Sharabi (2001) realizaram um estudo transversal no exército de Israel tendo uma amostra de 1.094 pessoas com média de idade de 39 anos. Esta população foi dividida em dois grupos: um com 151 pacientes com história anterior de doenças

cardiovasculares e o outro com 943 pacientes sistemicamente normais. As condições periodontais destes pacientes foram avaliadas por examinadores calibrados, utilizando o CPITN. Foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a doença periodontal (CPITN=4) e concentrações séricas de colesterol e triglicerídeos, considerados marcadores do risco cardiovascular.

Craig *et al* (2003) verificaram a associação entre a progressão da doença periodontal e marcadores bioquímicos do risco cardiovascular em minorias populacionais (negros, asiáticos e hispânicos) nos Estados Unidos. Obtiveram informações da formação educacional da população e do tempo de moradia no país. Foram analisados 69 indivíduos entre 19 a 70 anos que possuíam um mínimo de 20 elementos dentários e não tinham história de tratamento odontológico recente ou uso de determinados medicamentos. Os pacientes permaneceram sem procurar qualquer tratamento periodontal durante os dois meses de duração do estudo. Os parâmetros clínicos da doença periodontal foram estabelecidos pelo exame completo com examinadores calibrados. O diagnóstico da doença periodontal foi a presença de pelo menos 4 sítios com profundidade de bolsa a sondagem (PBS) maior que 3mm. A progressão foi avaliada pelo aumento de 2 mm ou mais na PBS durante os dois meses. Além de anticorpos para determinados microorganismos, foram analisadas as concentrações séricas de PCRus, glicose, HDL-c, LDL-c, colesterol total, triglicerídeos dentre outras substâncias. Os autores identificaram associações estatísticas entre as concentrações de PCRus e a gravidade e a progressão da doença periodontal, sendo mais acentuada em indivíduos negros. O aumento do HDL foi associado a níveis menores de progressão da doença periodontal.

Pussinen *et al* (2004) avaliaram 30 pacientes (idade  $43,6 \pm 6,1$  anos) com periodontite utilizando o exame periodontal completo com análise de pontos de supuração e radiografias periapicais. Estes pacientes foram submetidos a tratamento periodontal com

associação de antibioticoterapia. Foram analisados em um período de 3 meses os anticorpos para determinados microorganismos e concentrações séricas de HDL-c, colesterol total, triglicerídeos e PCR. Neste estudo ficou evidenciada uma associação entre gravidade da doença periodontal e as concentrações plasmáticas alteradas de HDL-c, triglicerídeos e colesterol total. Após o tratamento periodontal houve um aumento das concentrações de HDL-c, que foram consideradas estatisticamente significantes.

Montebugnoli *et al* (2004) compararam um grupo de 63 homens entre 40 e 65 anos de idade com história de doença cardiovascular com um grupo controle de 50 homens. Os grupos foram pareados por idade, condição sócio-econômica e ocupação. Os dados periodontais incluíram o Índice Dental Total (TDI), parâmetros de tomografias panorâmicas, soma dos parâmetros clínicos periodontais (CPSS) e soma dos parâmetros clínicos e radiográficos. Estes parâmetros periodontais foram associados com concentrações séricas de fatores hemostáticos, anticorpos para a LDL oxidada (LDL-ox), marcadores inflamatórios e bioquímicos do risco cardiovascular, entre estes a PCRus e o HDL-c. Observou-se o aumento significativo do TDI no grupo com a doença cardiovascular ( $p < 0,01$ ), além de diferenças encontradas para alguns fatores hemostáticos, contagem de leucócitos e anticorpos para a LDL-oxi nas relações com o índice dental total.

Em um estudo realizado com uma amostra de 60 indivíduos com no mínimo de 10 elementos dentários e com mais de 20 anos de idade, os sujeitos foram divididos em dois grupos de 30 pacientes pareados pelo gênero e idade. O critério de diagnóstico da doença periodontal foi a presença de pelo menos duas bolsas com profundidade  $\geq 5$ mm mensurados em exames periodontais completos. Foram analisadas as concentrações séricas do colesterol total, triglicerídeos, HDL-c, LDL e glicose. Testou-se a associação destas concentrações com o estado periodontal dos dois grupos, não sendo encontrados resultados estatisticamente significantes nesta relação (Machado, Quirino & Nascimento, 2005).

Moeintaghav *et al* (2005), em estudo transversal analítico, utilizaram o CPITN para avaliar a doença periodontal em 80 pacientes (idade  $32,3 \pm 1,2$  anos) divididos em dois grupos pareados por idade e gênero: controle (n=40) e com a doença periodontal (n=40). O critério de diagnóstico da doença periodontal foi a presença dos escores 3 e 4 do CPITN. Ao analisar as concentrações plasmáticas de HDL-c, LDL, triglicérides e colesterol total entre os grupos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes.

Valentaviciene *et al* (2006) conduziram um estudo transversal com 261 pessoas (140 mulheres e 121 homens) com média de idade de 38 anos. Foram considerados hipertensos aqueles indivíduos que apresentaram pressão arterial maior que 140:90 mmHg após 3 medidas diárias. As condições periodontais foram avaliadas pelo CPITN e os dados antropométricos determinados segundo o índice de massa corporal. Os parâmetros clínicos cardiológicos utilizados incluíram os diâmetros diastólicos das paredes interventriculares, e os diâmetros das paredes, posterior e esquerda do ventrículo esquerdo. Testou-se a associação das concentrações séricas lipídicas com a gengivite e com a periodontite, não sendo encontrados resultados considerados estatisticamente significantes.

## **ARTIGO**

### **Relação entre periodontite crônica e marcadores do risco cardiovascular**

**José Eduardo Gomes Domingues<sup>1</sup>; Emerson Silva Lima<sup>2</sup>, Mario Vianna Vettore<sup>3</sup>.**

<sup>1</sup>. Mestrando em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia (UFAM/CPqLMD-FioCruz/UFPA), Professor Auxiliar da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Amazonas. Rua Ministro Waldemar Pedrosa, nº 1539 – Centro; Manaus (AM) – CEP 69025-050.

<sup>2</sup>. Dr. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas –UFAM Rua Alexandre Amorim, 330 – Aparecida – Manaus, AM. CEP 69010-300.

<sup>3</sup>. Dr. Pesquisador do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), Rua Leopoldo Bulhões, 1480-Manguinhos, 8º andar, Rio de Janeiro, CEP 21041-210 RJ, Brasil;

## RESUMO

*Introdução:* Recentes estudos têm investigado a relação da periodontite com várias condições sistêmicas, entre elas as doenças cardiovasculares, responsáveis pela morbi-mortalidade de quase metade da população em muitos países.

*Objetivo:* Avaliar a associação entre parâmetros clínicos da doença periodontal e concentrações plasmáticas de marcadores do risco cardiovascular em pacientes com diferentes níveis de periodontite crônica.

*Material e Métodos:* Participaram do estudo 90 pacientes, nos quais foram coletadas informações sócio-demográficas e realizados exames periodontais completos para o registro de índice de placa, índice gengival, profundidade de bolsa à sondagem (PBS), nível clínico de inserção (NCI) e retração gengival. Além disso, as concentrações plasmáticas de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), proteína C reativa (PCR) e PCR-ultra-sensível (PCRus) e (LDL<sup>-</sup>) determinadas por Imunoturbidimetria ou por ensaio imunoenzimático foram quantificadas. As associações entre variáveis contínuas da doença periodontal e concentrações plasmáticas de marcadores do risco cardiovascular foram testadas utilizando-se o Coeficiente de Correlação de Spearman e Modelos Lineares Generalizados. Comparações das concentrações plasmáticas de marcadores do risco cardiovascular foram conduzidas entre grupos de indivíduos com diferentes níveis de doença periodontal de acordo com diferentes pontos de corte através do teste qui-quadrado e teste *t*.

*Resultados:* Não foi observada associação entre as concentrações plasmáticas de PCR, PCR-us e o LDL<sup>-</sup> com os parâmetros clínicos da doença periodontal. Observou-se uma correlação inversa estatisticamente significativa entre o HDL-c plasmático e o número de sítios com PBS  $\geq 3$  mm ( $r=-0,223$ ) e número de sítios com PBS  $\geq 3$  mm e NCI  $\geq 3$  mm ( $r=-0,216$ ). Após o ajuste para placa dental e fumo as associações permaneceram significativas para ambos os parâmetros periodontais ( $p<0,05$ ). As concentrações de HDL-c foram estatisticamente diferentes entre os grupos com diferentes níveis de doença periodontal ( $p=0,019$ ). Os grupos foram formados pela divisão amostral em tercís a partir da média de PBS: 1<sup>o</sup>Tercil $<2,18$ mm; 2<sup>o</sup>Tercil=2,18 a 2,55mm e 3<sup>o</sup>Tercil  $>2,55$ mm. As médias de concentrações HDL-c foram estatisticamente diferentes entre os grupos com ou sem doença periodontal ( $p=0,016$ ), sendo considerado com doença periodontal os sujeitos com pelo menos 46 sítios (mediana) com PBS  $\geq 3$ mm.

*Conclusão:* Parâmetros clínicos da periodontite crônica parecem estar associados com as concentrações plasmáticas de HDL-c.

**Unitermos:** Proteína C reativa; PCR; HDL-c; LDL eletronegativo; Periodontite crônica; Marcadores do risco cardiovascular

## ABSTRACT

*Introduction:* Recent studies have been investigating the relationship between periodontitis and several systemic conditions, including cardiovascular diseases, which account for almost half of the mortality in several countries.

*Aim:* To assess the relationship between clinical parameters of periodontal disease and plasmatic concentrations of risk markers for cardiovascular diseases in subjects with different levels of chronic periodontitis.

*Material and Methods:* Ninety patients were included on the study. Socio-demographic informations were collected and full periodontal clinical examinations were performed to registry Plaque Index, Gingival Index, Periodontal Probing Pocket Depth (PPD), Clinical Attachment Level (CAL) and gingival recession. The plasmatic concentrations of High Density Lipoprotein (HDL-c), C Reactive Protein (CRP) and CRP- high sensitive (hsCRP) and (LDL<sup>-</sup>) were determined through Immunoturbidimetry or immunoenzymatic assay. The associations between continuous variables of periodontal disease and plasmatic concentrations of risk markers for cardiovascular disease were tested by Spearman Correlation Coefficient and Generalized Linear Models. The comparisons of plasmatic concentrations of cardiovascular risk markers were performed between groups of subjects with different levels of periodontal disease according to different cut-offs of clinical parameters using Qui-square test and *t* test.

*Results:* There was no association between plasmatic concentrations of hsCRP and LDL<sup>-</sup> and clinical parameters of periodontal disease. The HDL-c plasmatic levels were statistically associated with the number of sites with PPD $\geq$ 3mm ( $r=-0.223$ ) and number of sites with PPD $\geq$ 3mm and CAL  $\geq$ 3mm ( $r=-0.216$ ). Those associations remained associated with both periodontal clinical parameters after adjustments for dental plaque and smoking ( $p<0.05$ ). The concentrations of HDL-c were statistically different among groups with different levels of periodontal disease ( $p=0.019$ ). Those groups were composed by sample distribution according to the distribution of tertiles of PPD mean: 1<sup>st</sup> Tertile $<2.18$ mm, 2<sup>nd</sup> Tertile=2.18 to 2,55mm and 3<sup>rd</sup> Tertile  $>2.55$ mm. The mean of HDL-c was statistically different between groups with and without periodontal disease ( $p=0.016$ ). Subjects with at least 46 sites (median) of PPD  $\geq$ 3mm were considered with periodontal disease.

*Conclusion:* Clinical parameters of chronic periodontitis appeared to be associated with HDL-c plasmatic concentrations.

**Keywords:** Reactive C Protein; HDL-c; LDL electronegative; Chronic periodontitis; Markers of the cardiovascular risk

## INTRODUÇÃO

A periodontite crônica é a doença periodontal destrutiva mais prevalente em pacientes acima de trinta anos, e se constitui em um processo inflamatório infeccioso nos tecidos de proteção e sustentação dos dentes, mediado pelo nível de resposta imune do hospedeiro. É caracterizada histologicamente pela perda de inserção do tecido conjuntivo e osso alveolar, e conseqüente migração apical do epitélio juncional sobre a superfície radicular. As características clínicas mais freqüentes neste tipo de periodontite são a presença de perda clínica de inserção, retração gengival, aumento de profundidade de bolsa à sondagem, presença de biofilme dental visível e sangramento gengival à sondagem (AAP 2000).

A possível associação da doença periodontal com várias condições sistêmicas, como desfechos gestacionais indesejáveis, agravamento do diabetes, doenças pulmonares e doenças cardiovasculares, tem sido objeto de vários estudos epidemiológicos (Hujoel *et al.*, 2002; Vettore *et al.*, 2008; Kuo, Polson & Kang, 2008). Esse novo paradigma na periodontologia, denominado a *Medicina Periodontal* ainda é controverso devido a pouca quantidade de estudos conduzidos e pela inconsistência entre alguns achados (Matthews, 2000).

As doenças cardiovasculares são responsáveis pela mortalidade de cerca de 50% da população em alguns países desenvolvidos (Beck, Slade & Offenbacher, 2000). Alguns estudos apresentaram evidências da presença de patógenos periodontais em angioplastias coronarianas (Beck *et al.*, 2001; Dias, 2003) e do aumento das concentrações séricas de marcadores inflamatórios como fibrinogênio, proteína C reativa (PCR), além de modificações

do metabolismo lipídico associado com o processo de aterogênese, em pacientes com diferentes níveis de gravidade da doença periodontal (Lowe & Kinane, 2000).

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos que possui um papel na restauração da homeostase após infecções e inflamações com funções microbidas e fagocíticas (Ebersole & Capelli, 2000). É considerada um marcador bioquímico de muitas condições sistêmicas, incluindo um marcador independente do risco cardiovascular quando realizada por metodologia ultra-sensível (Ridker, 2003). Além disso, alguns estudos têm demonstrado associação entre o aumento das concentrações séricas de PCR com a gravidade da doença periodontal (Pitiphat, Savetsilp & Wara-Aswapati, 2008).

Concentrações alteradas de lipoproteínas de alta (HDL) e baixa densidade (LDL) também apresentam um significado clínico para o risco cardiovascular (Libby, Ridker & Maseri, 2002). Neste aspecto, já foi mostrado que o tratamento periodontal pode alterar o metabolismo anti-aterogênico do HDL-c (Pussinen *et al.*, 2004). Uma fração minimamente oxidada do LDL encontrada no plasma, a LDL eletronegativa ou LDL<sup>-</sup> (menos), tem sido estudada como um novo marcador do risco cardiovascular e, a associação da doença periodontal com esse marcador foi pouco investigada (Damasceno *et al.*, 2002; Damasceno *et al.*, 2006).

O objetivo deste estudo foi analisar a associação entre parâmetros clínicos da doença periodontal e os níveis séricos de proteína C reativa, lipoproteína PCR de alta densidade (HDL-c) e lipoproteína de baixa densidade eletronegativa (LDL<sup>-</sup>) em pacientes com diferentes níveis de periodontite crônica.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **População de Estudo**

Tratou-se de um estudo epidemiológico transversal conduzido em uma amostra de conveniência formada por pacientes atendidos nos ambulatórios do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas, município de Manaus, AM, no período de março a novembro de 2007. Dados primários de prevalência de marcadores bioquímicos do risco para doença cardiovascular, parâmetros clínicos periodontais, bem como informações sócio-demográficas foram coletadas de pacientes com diferentes níveis de extensão e gravidade de periodontite crônica.

Foram selecionados indivíduos com idade entre 30 anos e 65 anos, com pelo menos 15 dentes naturais. Excluiu-se do estudo gestantes e lactantes, indivíduos que fizeram uso de antibióticos e/ou ciclosporina A nos últimos 6 meses, antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais, anti-convulsivantes, medicamentos que interferem no metabolismo de proteínas e cloridrato de clorexidina a 0,12% no último mês (Wanmarcher & Ferreira 2006). Indivíduos com neoplasias malignas, história de doença cardiovascular, e/ou portadores de condições sistêmicas associadas à doença periodontal também foram excluídos (Armitage, 2004b; Lindhe, Karring & Lang, 2005).

O protocolo de pesquisa do presente estudo seguiu a resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, sendo aprovado no dia 8 de fevereiro de 2007. Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de serem submetidos a qualquer procedimento (Luiz, Costa & Nadanovsky, 2005; Vieira & Hossne, 2001).

Os pacientes inicialmente selecionados foram os agendados pelo Serviço Social da instituição, tendo como critério inicial a idade. Em seguida, foram analisados os prontuários para verificar a presença dos critérios de exclusão. Os pacientes que preencheram inicialmente os requisitos para participar do estudo foram convidados para uma entrevista e exame odontológico para a avaliação de todos os critérios de seleção.

Através de um formulário pré-testado foram obtidas informações sócio-demográficas incluindo idade, sexo, renda familiar, escolaridade, raça/cor da pele e estado civil. Além disso, características comportamentais sobre o tabagismo, tratamento periodontal anterior e diabetes foram coletadas. Após a entrevista os pacientes foram submetidos ao exame clínico periodontal completo e, por fim, foi feita a coleta de sangue para a quantificação de marcadores do risco cardiovascular pré-estabelecidos (Lindhe, Karring & Lang, 2005).

### **Exame Clínico Periodontal**

O exame clínico periodontal incluiu a avaliação da presença de placa dental visível (biofilme dental), inflamação gengival e medidas de profundidade de bolsa à sondagem, nível clínico de inserção periodontal e retração gengival em seis sítios por dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual e disto-lingual) de todos os dentes, exceto os 3<sup>os</sup> molares. Os exames foram realizados por um único examinador previamente calibrado (Domingues JEG).

Os parâmetros placa dental visível e inflamação gengival foram mensurados de maneira dicotômica pelo Índice de Placa (IP) e Índice de Sangramento à Sondagem (ISS), respectivamente. A avaliação foi feita pela observação visual de presença ou ausência de

biofilme dental e sangramento após sondagem periodontal. A primeira fase do exame periodontal foi a mensuração do IP, sendo feita a secagem das superfícies dentárias previamente a observação da presença de placa dental. O ISS foi registrado imediatamente após a sondagem realizada para mensurar o nível clínico de inserção periodontal.

As medidas de profundidade de bolsa à sondagem e retração gengival foram obtidas com a utilização de uma sonda periodontal milimetrada modelo Carolina do Norte com marcações a cada milímetro em um total de 15 mm, cuja extremidade apresenta 0,35mm de diâmetro (Hu-Friedy<sup>®</sup>, Chicago, IL, USA). A avaliação destas medidas resultou na determinação do nível clínico de inserção periodontal.

A profundidade de bolsa à sondagem é a distância entre a margem gengival e a base do provável sulco gengival ou bolsa periodontal. A retração gengival é definida como a distância do limite amelocementário até a margem gengival, podendo apresentar valores negativos, quando há algum aumento do tecido gengival. O nível de inserção clínica se constitui na somatória destas medidas, sendo a distância da junção cimento-esmalte até a base provável do sulco gengival ou bolsa periodontal (Armitage, 2004a). Para estes parâmetros, foram registradas as medidas mais profundas para cada um dos sítios periodontais.

A gravidade da doença periodontal está associada ao nível da perda de inserção clínica e pode ser classificada em leve, moderada ou severa. A extensão está associada ao percentual de sítios acometidos pela doença e pode ser classificada em localizada ou generalizada (AAP, 1999).

A doença periodontal foi definida a partir da mediana da variável número de sítios com profundidade de bolsa à sondagem maior ou igual a 3 mm. Assim, os indivíduos com pelo menos 46 sítios com profundidade de bolsa à sondagem maior ou igual a 3 mm foram considerados com doença periodontal.

### **Avaliação dos marcadores para o risco cardiovascular**

Os marcadores para o risco cardiovascular investigados foram HDL-c, PCR e PCR ultra-sensível, proporção PCRus/HDL-c e LDL-.

### **Coleta das amostras sanguíneas**

Após o exame clínico periodontal foram coletadas amostras sanguíneas venosas (5ml) em tubos de ensaios com anticoagulante (citrato de sódio a 0,15%). As amostras foram mantidas sob refrigeração a 4 °C até centrifugação a 800 g por 15 min., para obtenção do plasma.

### **Análise dos marcadores bioquímicos**

Os ensaios para determinação das concentrações de HDL-c, PCR e PCR ultra-sensível foram realizados de forma automatizada por Imunoturbidimetria, utilizando o equipamento Cobas Mira plus<sup>®</sup> (Roche, Mannheim, Alemanha) e Kits comerciais (Labtest diagnóstica, Minas Gerais, Brasil). O LDL<sup>-</sup> foi analisado por ensaio imunoenzimático (ELISA) com anticorpo monoclonal para a LDL<sup>-</sup>. As metodologias foram validadas através de controles internos do próprio laboratório. As análises das concentrações dos marcadores do risco cardiovascular foram realizadas na Universidade Federal do Amazonas e na Universidade de São Paulo.

## **Estudo de calibração e pré-teste do questionário**

Antes do estudo principal foi realizado um estudo preliminar para calibração clínica para os parâmetros periodontais e pré-teste do questionário para coleta dos dados. Para este estudo, quarenta pacientes foram selecionados na mesma clínica aonde ocorreu o estudo principal. Estes pacientes foram examinados e reexaminados com um intervalo de 30 minutos, com o intuito de garantir a reprodutibilidade das medidas periodontais. A consistência do examinador foi avaliada através do Coeficiente de Correlação Intra-Classe, sendo encontrados os valores de 0,86 para profundidade de bolsa à sondagem, 0,77 para nível clínico de inserção e 0,87 para retração gengival. O questionário foi aplicado para verificar o entendimento e vocabulário dos itens. Duas perguntas foram incluídas, uma referente ao nome de medicamentos usados e outra relativa ao motivo da última visita ao médico.

## **Análise Estatística**

Os dados coletados foram armazenados em uma planilha eletrônica do programa *Excel*, e posteriormente exportados para o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), para fins de análise dos dados.

A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi investigada com o teste Kolmogorov-Smirnov. As comparações de dados sócio-demográficos, fumo e diabetes entre sujeitos com e sem doença periodontal foi realizada pelo teste *t*, teste qui-quadrado e teste exato de Fischer. As médias dos parâmetros clínicos periodontais de índice de placa, índice gengival, profundidade de bolsa à sondagem e nível clínico de inserção foram comparadas entre os grupos com e sem doença periodontal pelo teste Mann-Whitney.

As médias dos marcadores de risco para doença cardiovascular foram comparadas entre os grupos com ou sem doença periodontal pelo teste *t*. As proporções de indivíduos com

ou sem alterações para HDL-c e PCR, bem como entre diferentes níveis de risco para PCR-US foram comparadas entre os grupos com e sem doença periodontal pelo teste Qui-quadrado.

A correlação entre as variáveis contínuas periodontais e as relativas aos marcadores de risco para doença cardiovascular foi verificada pelo Coeficiente de Correlação de Spearman. Modelos Lineares Generalizados foram empregados para verificar a associação entre parâmetros periodontais e marcadores de risco cardiovasculares ajustando para placa dental e fumo.

O nível de significância estabelecido para todas as análises foi de 5% ( $p \leq 0.05$ ).

## **RESULTADOS**

Noventa indivíduos de ambos os sexos foram selecionados nos ambulatórios do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas para testar a associação entre parâmetros clínicos da doença periodontal e marcadores do risco cardiovascular.

Na Tabela 1 são apresentadas as comparações das variáveis sócio-demográficas, fumo e diabetes entre os grupos com e sem doença periodontal. A idade dos indivíduos variou entre 30 e 65 anos (média =  $40 \pm 8,1$  anos), com predominância de mulheres (62,2%) e pessoas que se auto-declararam pardas (72,2%). A maioria das pessoas era casada ou tinha companheiro (66,7%) e tinha 8 anos ou mais de estudo (84,3%). A renda familiar média foi de  $1410 \pm 995,9$  reais. A prevalência de fumantes foi de 8,9% e de diabéticos de 4,4%. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem doença periodontal para as variáveis sócio-econômicas, fumo e diabetes.

Os grupos com e sem doença periodontal apresentaram diferenças estatisticamente significativas para média de índice de placa, média de índice gengival, bem como para as médias e de profundidade de bolsa à sondagem e nível clínico de inserção. As médias de

freqüência de profundidade de bolsa à sondagem  $\geq 4$  mm e  $\geq 5$  mm, de nível clínico de inserção  $\geq 3$  mm,  $\geq 4$  mm e  $\geq 5$  mm e de profundidade de bolsa à sondagem associada a nível clínico de inserção  $\geq 3$  mm também diferiram significativamente entre indivíduos com e sem doença periodontal ( $P < 0,05$ ) (Tabela 2).

Os níveis de HDL-c foram estatisticamente diferentes entre os grupos com e sem doença periodontal ( $P = 0,016$ ). Os demais marcadores do risco para doença cardiovascular não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos (Tabela 3).

As análises para o coeficiente de correlação de Spearman entre parâmetros clínicos periodontais e as concentrações dos marcadores do risco cardiovascular são apresentadas na Tabela 4. Observou-se uma correlação inversa estatisticamente significativa entre HDL-c e número de sítios com placa dental, número de sítios com PBS  $\geq 3$  mm e número de sítios com PBS e NCI  $\geq 3$  mm ( $P < 0,05$ ).

As associações entre HDL-c e o número de sítios com PBS  $\geq 3$  mm ( $P = 0,036$ ) e entre HDL-c e o número de sítios com PBS e NCI  $\geq 3$  mm ( $P = 0,040$ ) permaneceram estatisticamente significativas após o ajuste para placa dental e fumo.

## **DISCUSSÃO**

A doença periodontal crônica caracteriza-se por uma infecção local com uma grande variabilidade microbiana, caracterizada pelos microorganismos dos complexos vermelho e laranja (Socransky & Haffage, 2005). Estes patógenos podem liberar na corrente sanguínea, toxinas que penetram nos vasos sanguíneos desencadeando o processo de defesa captaneados pelas citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda. Recentemente, tem-se sugerido que estes processos podem gerar diferenciações e migrações celulares de defesa, e assim estar associados com o aumento do metabolismo lipídico, podendo propiciar o início do processo de aterogênese nas paredes vasculares (Serrano Jr *et al.*, 2007).

Diversos estudos têm investigado se a doença periodontal está relacionada aos marcadores para o risco cardiovascular (Wu *et al.*, 2000, Buhlin *et al.*, 2003; Pussinen *et al.*, 2004; Pitiphat, Savetsilp & Wara-Aswapati., 2008). Dentre eles, destacam-se a homocisteína, fibrinogênio, o HDL-c, o LDL-c e a PCR. Os achados não são consistentes, o que suscita a necessidade de estudos adequadamente delineados.

Apesar de a literatura sugerir que o LDL<sup>-</sup> é um importante marcador para o risco cardiovascular, nenhum estudo prévio investigou sua associação com a doença periodontal (Damasceno *et al.*, 2002; Damasceno *et al.*, 2006). Assim, os resultados de não associação entre LDL eletronegativo com a gravidade da doença periodontal podem ser considerados relevantes para a área da medicina periodontal.

Um dos principais achados deste estudo relacionou a gravidade da doença periodontal com as concentrações plasmáticas de HDL-c. Esta fração lipoprotéica realiza o transporte reverso do colesterol, apresenta uma ação antioxidante do LDL e tem o potencial de inibir a formação de placas ateromatosas nas paredes endoteliais. A oxidação das moléculas de LDL é considerada um dos principais eventos para o início da aterosclerose, pois promove disfunção endotelial (Libby, Ridker & Maseri, 2002; Lima & Couto, 2006).

Semelhante aos resultados encontrados, outros estudos também observaram associações entre parâmetros clínicos da doença periodontal e HDL-c (Buhlin *et al.*, 2003; Pussinen *et al.*, 2004). A concordância entre os achados pode ser explicada pelas semelhanças metodológicas como a faixa etária da amostra, o método para quantificar o HDL-c e a realização do exame periodontal completo. Outros estudos não encontraram a associação entre HDL-c e a doença periodontal (Craig *et al.*, 2003; Machado, Quirino & Nascimento, 2005; Moeintaghav *et al.*, 2005; Valentaviciene *et al.*, 2006). Potenciais razões para a discordância incluem o pequeno tamanho amostral de alguns estudos (Craig *et al.*, 2003; Machado, Quirino & Nascimento, 2005), a ampla faixa etária dos participantes (Wu *et al.*,

2000; Machado, Quirino & Nascimento, 2005; Moeintaghav *et al.*, 2005) e a falta de ajustes para placa dental (Noack *et al.*, 2001; Craig *et al.*, 2003; Moeintaghav *et al.*, 2005; Machado, Quirino & Nascimento, 2005; Valentaviciene *et al.*, 2006) e fumo (Moeintaghav *et al.*, 2005; Machado, Quirino & Nascimento, 2005; Valentaviciene *et al.*, 2006). O método utilizado para mensurar a doença periodontal também pode ter sido uma importante fonte para discordâncias. Alguns estudos que não encontraram relação entre a doença periodontal e HDL-c empregaram o CPITN (Moeintaghav *et al.*, 2005; Valentaviciene *et al.*, 2006). O CPITN é um método limitado para estudos analíticos e superestima a gravidade da doença. Com isso, existe a tendência para a introdução de um viés de classificação não diferencial para a doença periodontal, que por sua vez reduz a possibilidade de detecção de diferenças estatísticas quando essas realmente existem (Vettore *et al.*, 2007).

Não foi encontrada associação entre a gravidade da doença periodontal e o PCR, mesmo empregando dois métodos distintos. Esse resultado não corrobora com estudos anteriores, que utilizaram tanto o método ultra-sensível (Craig *et al.*, 2003; Buhlin *et al.*, 2003; Noack *et al.*, 2001; Pitiphat, Savetsilp & Wara-Aswapati, 2008) quanto outras metodologias (Slade *et al.*, 2000; Wu *et al.*, 2000; Slade *et al.*, 2003; Saito *et al.*, 2003; Joshipura *et al.*, 2004; Leivadaros *et al.*, 2005). Algumas pesquisas que encontraram associação entre a doença periodontal e o PCR incluíram indivíduos com faixas etárias maiores (Slade *et al.*, 2003; Saito *et al.*, 2003; Pitiphat, Savetsilp & Wara-Aswapati, 2008; Joshipura *et al.*, 2004), investigaram populações específicas, como estudantes ou profissionais de saúde (Joshipura *et al.*, 2004), outras etnias (Craig *et al.*, 2003), fatores estes que podem explicar tais discordâncias.

O presente estudo apresentou algumas limitações como o delineamento transversal e o tamanho amostral, quando comparado com outros estudos da mesma natureza. No entanto, apresentou aspectos metodológicos positivos, como a realização de exames periodontais

completos conduzidos por um examinador previamente calibrado. A realização do exame periodontal completo, considerado como o melhor método de avaliação da doença periodontal, e a utilização das análises plasmáticas dos marcadores para o risco cardiovascular por imunoturbidimetria e ELISA evitaram possíveis vieses de aferição. Além disso, os resultados encontrados não podem ser atribuídos a possíveis variáveis de confusão, devido aos critérios empregados na seleção dos sujeitos e pelas análises ajustadas para fumo e placa dental.

Parâmetros clínicos diferenciados de periodontite crônica encontrados em um grupo de adultos sem complicações sistêmicas demonstraram associações com as concentrações plasmáticas de HDL-c. Isto sugere que a gravidade da doença pode diminuir a resposta anti-aterogênica do organismo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a Faculdade de Odontologia e a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAP – AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. 1999 International workshop for a classification of periodontal disease and conditions. Ann Periodontol 1999; 1

AAP – American Academy of Periodontology – Parameters of care. Journal of Periodontology, v. 71, n. 5, p. 847-883, 2000.

ARMITAGE, GC (a). Periodontal diagnosis and classification of periodontal diseases. Periodontology 2000, v.34, p.9-21, 2004.

ARMITAGE, GC (b). The complete periodontal examination. Periodontology 2000, v.34, p.22-33, 2004.

BECK, JD; SLADE, G; OFFENBACHER, S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. Periodontology 2000, v.23, p.110-120, 2000.

BECK, JD et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-medial wall thickness: the atherosclerosis risk and communities (aric) study. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, v.21, p.1816-1822, 2001.

BUHLIN, K et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. European Heart Journal, v.24, p.2099–2107, 2003.

CRAIG, RG et al. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. Journal of Periodontology, v.74, n.7, p.1007-10016, 2003

DIAS, LZS. Doença periodontal como fator de risco para a doença cardiovascular. Vitória: [s.n.], 2003. 201p

DAMASCENO, NRT et al. Detection of electronegative low density lipoprotein (LDL<sup>-</sup>) in plasma and atherosclerotic lesions by monoclonal antibody-based immunoassays. Clinical Biochemistry, v.39 p.28–38, 2006.

DAMASCENO, NRT et al. Biomarcador da modificação oxidativa da LDL in vivo. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v.34, n.3, p.115-120, 2002

EBERSOLE, JL & CAPPELLI, D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. Periodontology 2000, v.23, p.19-49, 2000.

HUJOEL, PP et al. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. Journal Dental Research, v. 81, n.3, p.186-91, Mar. 2002.

JOSHIPURA, KJ et al. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. J Dent Res, v.83, n.2, p.151-155, 2004.

KUO, LC; POLSON, AM & KANG, T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. Public Health, v.122, p.417-433; 2008

LEIVADAROS, E et al A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in Periodontitis. J Periodontol, v. 76 , n. 1, p.121-128, 2005.

LIBBY, P., RIDKER, PM. & MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation, v. 105, p.1135-1143, 2002

LIMA ES & COUTO RD. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade J Bras. Patol. Med. Lab., v. 42, n. 3, p.169-178, junho 2006.

LINDHE, J; KARRING, T. & LANG, NP. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 4ª ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005, 1013 p.

LOWE, GDO & KINANE, DF. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. Periodontology 2000, v. 23, p.121-126, 2000.

LUIZ, RR; COSTA, AJL & NADANOVSKY, P; Epidemiologia e bioestatística na pesquisa odontológica. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

MACHADO, ACP; QUIRINO, MRS & NASCIMENTO, LFC. Relation between chronic periodontal disease and plasmatic levels of triglycerides, total cholesterol and fractions. *Brazilian Oral Research*, v. 19, n. 4, p. 284-289, Oct./Dec. 2005.

MATTHEWS, DC. Periodontal medicine: an new paradigm. *Journal Can. Dent. Assoc.*, v. 66, p. 488-491, 2000.

MOEINTAGHAV A et al. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, v. 6, n. 3, p.1-7, Agosto, 2005.

NOACK, B et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic c-reactive protein level. *Journal of Periodontology*, v.72, n. 9, p. 1221-1227, 2001.

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

PUSSINEN, PJ et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *Journal of Lipid Research*. Helsinki, v. 45, p. 139-147, 2004.

RIDKER, PM. Clinical application of c-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, v. 107, p. 363 369. 2003.

SAITO, T et al. Association between alveolar bone loss and elevated serum c-reactive protein in Japanese men. *J. Periodontol*, v.74,n.12, p.1741-1746, Dezembro, 2003.

SERRANO JR, CV et al. *Cardiologia e odontologia: uma visão integrada*. Santos: São Paulo, 2007. 396p.

SLADE, GD et al. Relationship between periodontal disease and c-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Archives of Internal Medicine*, v.163, p.1172-1179, 2003.

SLADE, GD et al. Acute-phase response to oral conditions. *Journal Dental Research*, n. 79, n. 1, p. 49-57, 2000.

SOCRANSKY, SS & HAFFAGGE, AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000, v. 38, p, 135-187;2005.

VALENTAVICIENE, G et al. The relationship between blood serum lipids and periodontal condition. *Stomatologija Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, v. 8, n.3, 2006.

VETTORE, MV et al. The Relationship between Periodontitis and Preterm Low Birthweight. *Journal Dental Research*, v. 87, n. 1, p. 73-78, Jan. 2008.

VIEIRA, S & HOSSNE, WS. *Metodologia científica para a área de saúde*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2001-5ª reimp.

WANMARCHER, L & FERREIRA, MBC. *Farmacologia clínica para dentistas*. - 3ª ed. - 2006 - Guanabara-Koogan, São Paulo.

WU, T et al. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, c-reactive protein, and plasma fibrinogen. *American Journal of Epidemiology*, v. 151, p. 273-282, 2000.

## TABELAS

**Tabela 1.** Características demográficas, sócio-econômicas, fumo e diabetes de indivíduos com diferentes níveis de periodontite crônica (n =90) atendidos no Ambulatório da Faculdade de Odontologia da UFAM, Manaus, AM, Brasil.

	Total	Controle (N =45)	Doença periodontal (N =45)	P-valor
Idade (x ± dp)	40 ± 8,1	41,7 ± 8,9	39,0 ± 7,1	0,111*
Sexo (%)				0,515**
Masculino	37,8	33,3	42,2	
Feminino	62,2	66,7	57,8	
Raça/cor da pele (%)				0,984†
Branca	17,8	17,8	17,8	
Parda	72,2	6,7	8,9	
Preta	7,8	73,3	71,7	
Indígena	2,2	2,2	2,2	
Estado civil (%)				0,327†
Casado/Companheiro	66,7	60,0	73,3	
Solteiro	24,4	31,1	17,8	
Viúvo/Divorciado	8,9	8,9	8,9	
Anos de estudo (%)				0,963**
< 8	15,7	15,6	15,9	
≥ 8	84,3	84,4	84,1	
Renda familiar (x ± dp)	1410 ± 995,9	1452,3 ± 766,7	1370,7 ± 1181,9	0,709*
Tabagismo				0,772†
Fumante	8,9	8,9	8,9	
Ex-fumante	27,8	31,1	24,4	
Não fumante	63,6	60,0	66,7	
Diabetes (%)	3,3	4,4	2,2	1,000†

\* P-valor refere-se Teste *t*

\*\* P-valor refere-se Teste Qui-quadrado

† P-valor refere-se Teste exato de Fisher

**Tabela 2.** Parâmetros clínicos periodontais de indivíduos com diferentes níveis de periodontite crônica (n =90) atendidos no Ambulatório da Faculdade de Odontologia da UFAM, Manaus, AM, Brasil.

	Total	Controle (N =45)	Doença periodontal (N =45)	P-valor*
Índice de Placa (Média ± dp)	114,5 ± 19,0	108,4 ± 16,7	120,7 ± 19,3	< 0,005
Índice Gengival (Média ± dp)	36,5 ± 22,9	23,1 ± 13,0	49,8 ± 23,0	< 0,001
Profundidade de Bolsa à Sondagem				
Média ± dp	2,4 ± 0,4	2,1 ± 0,2	2,8 ± 0,4	< 0,001
≥ 4 mm (%)	9,4 ± 10,9	3,0 ± 3,7	15,8 ± 12,0	< 0,001
≥ 5 mm (%)	3,7 ± 6,3	1,1 ± 2,3	6,2 ± 7,7	< 0,001
Nível Clínico de Inserção				
Média ± dp	3,0 ± 0,7	2,8 ± 0,8	3,1 ± 0,6	< 0,001
≥ 3 mm (%)	57,4 ± 19,3	49,7 ± 20,2	65,1 ± 19,4	< 0,001
≥ 4 mm (%)	23,7 ± 19,4	20,6 ± 20,7	26,7 ± 17,8	< 0,05
≥ 5 mm (%)	10,7 ± 14,3	9,3 ± 15,2	12,2 ± 13,3	< 0,05
Profundidade de Bolsa à Sondagem e Nível Clínico de Inserção ≥ 3 mm (%)	38,6 ± 18,4	24,1 ± 9,9	53,2 ± 12,4	< 0,001

\* Teste Mann-Whitney

**Tabela 3.** Associação entre doença periodontal e marcadores de risco para doenças cardiovasculares de indivíduos com periodontite crônica (n =90) atendidos no Ambulatório da Faculdade de Odontologia da UFAM, Manaus, AM, Brasil.

	Total	Doença periodontal (N =45)	Sem doença periodontal (N =45)	P-valor
HDL-c (x ± dp)	32,4 ± 8,3	30,3 ± 7,9	34,5 ± 8,3	0,016*
Normal: ≥40 mg/dL	18,0	17,8	18,2	1,000**
Alterado: < 40 mg/dL	82,0	82,2	81,8	
PCR (x ± dp)	8,2 ± 2,2	8,4 ± 2,2	8,1 ± 2,1	0,566*
Normal: ≤ 6mg/dL	12,4	11,1	13,6	0,717**
Alterado: > 6mg/dL	87,6	88,9	86,4	
PCR us (x ± dp)	2,4 ± 2,7	2,5 ± 2,6	2,3 ± 3,0	0,802*
Baixo risco: 1mg/dL	42,2	42,2	42,2	0,250**
Médio risco: 1 a 3 mg/dL	28,9	22,2	35,6	
Alto risco: > 3 mg/dL	28,9	35,6	22,2	
LDL- (x ± dp)	1,7 ± 1,2	1,6 ± 1,3	1,8 ± 1,0	0,414*
PCRus/HDL-c (x ± dp)	0,07 ± 0,09	0,09 ± 0,10	0,07 ± 0,08	0,207*

Definição de doença periodontal: pelo menos 46 sítios (mediana) com PBS ≥ 3 mm.

PCR: Proteína C reativa, PCRus: Proteína C reativa (método ultra-sensível), HDL-c: *High Density Lipoprotein*, LDL: *Low Density Lipoprotein*

Valores considerados normais ainda não definidos

\* P-valor refere-se Teste *t*

\*\* P-valor refere-se Teste Qui-quadrado

**Tabela 4.** Coeficiente de Correlação de Spearman entre parâmetros clínicos periodontais e marcadores bioquímicos do risco para doenças cardiovasculares de indivíduos com diferentes níveis de periodontite crônica (n =90) atendidos no Ambulatório da Faculdade de Odontologia da UFAM, Manaus, AM, Brasil.

	PCR	PCR-us	HDL-c	PCRus/HDL-c	LDL-
N sítios com placa dental	0,113	0,191	<b>- 0,325*</b>	0,248	0,052
N sítios com SS	0,097	0,086	- 0,121	0,146	0,029
Média PBS	- 0,041	0,060	- 0,152	0,122	- 0,143
Média NCI	- 0,052	0,069	- 0,078	0,097	- 0,037
N sítios com PBS $\geq$ 3 mm	0,009	0,009	<b>- 0,223*</b>	0,146	- 0,143
N sítios com PBS $\geq$ 3 mm e NCI $\geq$ 3 mm	- 0,080	0,073	<b>- 0,216*</b>	0,140	- 0,138

PCR: Proteína C reativa, HDL-c: *High density lipoprotein*, LDL-: *Low density lipoprotein*, N: número de sítios, SS: sangramento à sondagem, PBS: profundidade de bolsa à sondagem, NCI: nível clínico de inserção.

\*  $P \leq 0,05$

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAP – AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. 1999 International workshop for a classification of periodontal disease and conditions. Ann Periodontol, v. 1; 1999.

AAP – American Academy of Periodontology – Parameters of care. Journal of Periodontology, v. 71 (supl), n. 5, p. 847-883, 2000.

ALBANDAR, JM. Periodontal diseases in North America. Periodontology 2000, v.29, p.31–69; 2002.

ANTUNES, JLF & PERES, MA. Fundamentos de Odontologia: Epidemiologia da saúde bucal. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006. 441p

ARMITAGE, GC (a). Periodontal diagnosis and classification of periodontal diseases. Periodontology 2000, v.34, p.9-21, 2004.

ARMITAGE, GC (b). The Complete Periodontal Examination. Periodontology 2000, v.34, p.22-33, 2004.

BAELUM V & SCHEUTZ F. Periodontal diseases in Africa. Periodontology 2000, v. 29, p.79–103, 2002.

BECK, JD et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. Journal of Periodontology, v.67, p.1123-1137, 1996

BECK, JD; SLADE, G & OFFENBACHER, S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. Periodontology 2000, v.23, p.110-120, 2000.

BECK, JD et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-medial Wall Thickness: the arteriosclerosis risc and communities (aric) study. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, v.21, p.1816-1822, 2001.

BLAKE, GJ & RIDKER, PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *Journal of Internal Medicine*, v.252, p.283-294, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. Projeto SB Brasil 2003: Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003 – resultados principais – Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dados do DataSUS, Brasília, 2006  
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtuf.def>

BROWN, LJ et al. The economics of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, v.29, p.223–234, 2002.

BUHLIN, K et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European Heart Journal*, v.24, p.2099–2107, 2003.

CRAIG, RG et al. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *Journal of Periodontology*, v.74, n.7, p.1007-10016, 2003.

CUNHA-CRUZ, J & NADANOVSKY, P. Doenças periodontais causam doenças cardiovasculares? Análises de evidências epidemiológicas. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro. v.19, n.2, p.357-368, 2003.

DIAS, LZS. Doença periodontal como fator de risco para a doença cardiovascular. Vitória: [s.n.], 2003. 201p

D'AIUTO F; READY D & TONETTI MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *Journal Periodontal Research*, v.39, p.236–241, 2004.

DAMASCENO, NRT et al. Biomarcador da modificação oxidativa da LDL in vivo. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v.34, n.3, p.115-120, 2002.

DAMASCENO NRT et al. Detection of electronegative low density lipoprotein (LDL<sup>-</sup>) in plasma and atherosclerotic lesions by monoclonal antibody-based immunoassays. *Clinical Biochemistry*, v.39 p.28–38, 2006.

EBERSOLE, JL & CAPPELLI, D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000*, v.23, p.19-49, 2000.

FILHO, RK & BORGES, FA. Considerações cardiológicas sobre o paciente com doença periodontal. IN: BRUNETTI, MC (ORG.) *Periodontia médica: uma abordagem integrada*. São Paulo: Ed. Senac, São Paulo, 2004.

GENCO, R et al. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *Journal of the American Dental Association*, v.133, p.14-22, 2002.

GJERMO, P et al. Periodontal disease in Central and South America. *Periodontology 2000*, v. 29, p.70-78, 2002.

GONÇALVES, PF et al. Patogênese da Doença periodontal. In: PAIVA, JS; ALMEIDA, RV. (Coords). *Periodontia – A atuação clínica baseada em evidências científicas*. São Paulo: Artes médicas, 2005, p. 39-49

HUJOEL, PP et al. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. *Journal Dental Research*, v. 81, n.3, p.186-91, Mar. 2002.

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

JANKET, SJ et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, v. 95, p. 559-569, 2003.

JOSHIPURA, KJ et al. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res*, v.83, n.2, p.151-155, 2004.

KATZ J; CHAUSHU G & SHARABI Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *Journal Clinical of Periodontology*, v. 28, p. 865–868, 2001.

KINGMAN, A & ALBANDAR, JM. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, v.29, p. 11-30, 2002.

KOENIG, W. Inflammation and coronary heart disease: an overview. *Cardiology in Review*, v.19, p. 31-35, 2001.

KUO, LC; POLSON, AM & KANG, T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health*, v.122, p.417-433; 2008.

LEIVADAROS, E et al A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in Periodontitis. *J Periodontol*, v. 76 , n. 1, p.121-128, 2005.

LIBBY, P; RIDKER, PM. & MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, v. 105, p.1135-1143, 2002.

LIMA ES & COUTO RD. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade *J Bras Patol Med Lab*, v. 42, n. 3, p.169-178, junho 2006.

LINDHE, J; KARRING, T & LANG, NP. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 4ª ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2005, 1013 p.

LOOS, BJ et al. Elevation of sistemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of Periodontology*, v. 71, n. 10, p. 1528-1534, 2000.

LOWE, GDO & KINANE, DF. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontology* 2000, v. 23, p.121-126, 2000.

LUIZ, RR; COSTA, AJL & NADANOVSKY, P. Epidemiologia e bioestatística na pesquisa odontológica. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

MACHADO, ACP; QUIRINO, MRS & NASCIMENTO, LFC. Relation between chronic periodontal disease and plasmatic levels of triglycerides, total cholesterol and fractions. *Brazilian Oral Research*, v. 19, n. 4, p. 284-289, Oct./Dec. 2005.

MATTHEWS, DC. Periodontal medicine: an new paradigm. *Journal Can. Dent. Assoc.*, v. 66, p. 488-491, 2000.

MOEINTAGHAV A et al. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, v. 6, n. 3, p.1-7, Agosto, 2005.

MONTEBUGNOLI, L et al. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *Journal Clinical of Periodontology*, n. 31, p. 25-29, 2004.

NOACK, B et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic c-reactive protein level. *Journal of Periodontology*, v.72, n. 9, p. 1221-1227, 2001.

OFFENBACHER, S & BECK, JD. Medicina periodontal: o papel da infecção periodontal no estresse sistêmico, na doença cardiovascular e nos resultados anormais da gestação. IN: BRUNETTI, MC (ORG.) *Periodontia médica: uma abordagem integrada*. São Paulo: Ed. Senac, 2004 p.113-148.

OFFENBACHER, S & WILLIAMS, RC. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology 2000*, v. 23, p. 9-12, 2000.

OPPERMANN, RV et al (a). Epidemiologia das doenças periodontais. *Revista de Periodontia: SOBRAPE*, v.15, n. 4, p.63-76, 2005.

OPPERMANN, RV et al (b). Biofilme dental e cálculo dental In: PAIVA, J.S. & ALMEIDA, R.V. (Coords). *Periodontia – A atuação clínica baseada em evidências científicas*. São Paulo: Artes médicas, v.1, 2005. p.25-37

OPPERMANN, RV & ROSING, CK. Prevenção e tratamento das doenças periodontais IN: KRIGUER, L, (Organ.) *Promoção da Saúde Bucal*. São Paulo: Artes Médicas; 1999. p.1-27.

O'REILLY, PG & GLAFFEY, NM. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontology 2000*, v. 23, p.13-18, 2000.

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

PUSSINEN, PJ et al, Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *Journal of Lipid Research*. Helsinki, v. 45, p. 139-147, 2004

RIDKER, PM. Clinical application of C reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, v. 107, p. 363 369. 2003

ROIVAINEN, M et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation*, v.101, n.3, p.252-257;2000.

ROUQUAIROL, MZ. *Epidemiologia e Saúde*. 4ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1993.

SAITO, T et al. Association between alveolar bone loss and elevated serum c-reactive protein in Japanese men. *J. Periodontol*, v.74,n.12, p.1741-1746, Dezembro, 2003.

SERRANO JR, CV et al. *Cardiologia e Odontologia: Uma visão integrada*. Santos: São Paulo, 2007. 396p.

SLADE, GD et al. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Archives of Internal Medicine*, v.163, p.1172-1179, 2003.

SLADE, GD et al. Acute-phase Response to Oral Conditions. *Journal Dental Research*, n. 79, n. 1, p. 49-57; 2000.

SOCRANSKY SS et al. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin. Periodontol*, v.11, n.1, p.21-32, 1984.

SOCRANSKY, SS & HAFFAGGE, AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000, v. 38, p, 135 187;2005

VALENTAVICIENE, G et al. The relationship between blood serum lipids and periodontal condition. *Stomatologija Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, v. 8, n. 3, 2006.

VETTORE, MV. Periodontal disease and cardiovascular disease. Is periodontal disease associated with cardiovascular disease? *Evidence-Based Dentistry*, v.5, p.69; 2004

VETTORE, MV et al. Partial recording protocols for periodontal disease assessment in epidemiological surveys. *Cad Saude Pública*, v.23 n.1, p.33-42, 2007.

VETTORE, MV et al. The Relationship between Periodontitis and Preterm Low Birthweight. *Journal Dental Research*, v. 87, n. 1, p. 73-78, Jan. 2008.

VIEIRA, S & HOSSNE, WS. *Metodologia científica para a área de saúde*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2001-5ª reimp.

WANMARCHER, L & FERREIRA, MBC. *Farmacologia clínica para dentistas*. - 3ª ed. – 2006 – Guanabara-Koogan, São Paulo.

WU, T et al. Examination of the Relation between Periodontal Health Status and Cardiovascular Risk Factors: Serum Total and High Density Lipoprotein Cholesterol, C-reactive Protein, and Plasma Fibrinogen. *American Journal of Epidemiology*, v. 151, p. 273-282, 2000.

## **ANEXOS**

**ANEXO I** – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (4pg)

**ANEXO II** – FORMULÁRIO (2pg)

**ANEXO III** - FICHA DO LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES DO PERIODONTO  
(1pg)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS**  
**CENTRO DE PESQUISAS LEÔNIDAS & MARIA DEANE – FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**TERMO DE ESCLARECIMENTO**

Você está realizando atendimento odontológico no Curso de Odontologia da UFAM e por isso está sendo convidado (a) a participar do estudo: *Associação entre alterações de marcadores bioquímicos do risco cardiovascular e periodontite crônica generalizada*. Você será examinado com a intenção de sabermos se tem ou não uma doença crônica que acomete os tecidos que sustentam e protegem os dentes, conhecida como periodontite. Também, se existe uma possibilidade desta doença ter relação com doenças do coração. Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação é importante. O objetivo deste trabalho é estudar os níveis de algumas substâncias no sangue, que estão presentes quando temos alguma inflamação e a sua relação com a doença periodontal. Os resultados deste estudo podem contribuir para o entendimento do papel da periodontite e sua relação com as doenças do coração. Caso você concorde em participar, será necessário responder um formulário, ser submetido a um exame periodontal e permitir que seja coletada uma amostra sanguínea de 5ml. Não será feito nenhum outro procedimento que lhe traga qualquer desconforto maior ou risco à sua vida, exceto o fato que você sentirá uma pequena pontada (dor) quando receber uma picada para colher o sangue do seu braço e talvez um desconforto no momento da sondagem periodontal. Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade e que receberá os resultados dos exames realizados. Caso seja detectada alguma alteração importante nos marcadores do risco cardiovascular, você será encaminhado (a) ao serviço de cardiologia do HUGV/UFAM, para acompanhamento adequado por um especialista. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um código.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO.**

Eu, \_\_\_\_\_, li e/ou ouvi os esclarecimentos acima, e compreendi para que serve o estudo, e quais procedimentos a que serei submetida (o) A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu atendimento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo.

Manaus, ...../ ...../.....

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

\_\_\_\_\_  
Documento de identidade

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador orientador

Endereço e Telefones comerciais de contato:

- Prof. José Eduardo Gomes Domingues (pesquisador responsável)

Endereço: Rua Ministro Waldemar Pedrosa, nº 1539  
UFAM – Curso de Odontologia  
Bairro: Centro  
Manaus (AM) – CEP 69025050  
Telefones: (092) 3232 7856 Telefone celular 99854638

- Prof. Dr. Emerson Silva Lima (Orientador)

Endereço: Rua Alexandre Amorim, 330  
UFAM – Curso de Farmácia  
Bairro: Aparecida  
Manaus (AM) – CEP 69010300  
Telefones: (092) 3232 6504

- Prof. Dr. Mario Vianna Vettore (Co-orientador)

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1780 sl 809  
Escola Nacional de Saúde Pública  
Fundação Oswaldo Cruz  
Bairro: Manguinhos  
Rio de Janeiro (RJ) CEP: 21041-210  
Tel: (021)25982620

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você pode entrar em contato com o:

Comitê Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, pelo telefone:

(092)3622 2724 Ramal 32.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS**  
**CENTRO DE PESQUISAS LEÔNIDAS & MARIA DEANE – FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**

**FORMULÁRIO**

NOME: \_\_\_\_\_

Nº Série: \_\_\_\_\_

Estado Civil (    )

1 Casado 2 Solteiro 3 Viúvo 4 Divorciado 5 Amasiado

Sexo: (    ) 1 Masculino 2 Feminino

Até qual série concluiu: (    )

Qual a cor da sua pele: (    )

1 Branca 2 Preta 3 Parda 4 Amarelo 5 Índio

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_

Nacionalidade(    ) 1 Brasileiro 2 Estrangeiro

Ocupação: \_\_\_\_\_

Renda Familiar (    ) (nº de S Mínimo)

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_

Município: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ -

**Questionário**

- |  |                    |
|--|--------------------|
| 1 Escova os dentes diariamente?              | (    ) 1 Sim 2 Não |
| 2. Quantas vezes?                            | (    ) nº de vezes |
| 3. As gengivas sangram?                      | (    ) 1 Sim 2 Não |
| 4. Já fez tratamento de gengivas alguma vez? | (    ) 1 Sim 2 Não |
| 5. Você é portador de diabetes               | (    ) 1 Sim 2 Não |

6. Quando foi o seu último exame de sangue ( ) n° de meses
7. Algum membro da sua família tem diabetes? ( ) 1Sim 2 Não
8. Quem? ( ) 1Pai 2 Mãe 3 Tia(o) 4 Avô(a) 5 irmão (resposta múltipla)
9. Já teve ou tem alguma doença sexualmente transmissível? ( ) 1Sim 2Não 3Portador
10. Qual? ( ) 1Gonorréia 2 Sífilis 3 AIDS 4 Outra
11. Há quanto tempo? ( ) n° de anos
12. Sente tonturas de vez em quando? ( ) 1Sim 2Não
13. Qual a frequência: ( ) 1Dias 2 Semanas 3 Meses 4 Raramente
14. Sente dores de cabeça frequentemente? ( ) 1Sim 2Não
15. Tem dores no peito e dificuldades de respirar? ( ) 1Sim 2Não
16. Já sentiu alguma mudança nas batidas do seu coração? ( ) 1Sim 2Não
17. Com que frequência? ( ) 1Dias 2 Semanas 3 Meses 4 Raramente
18. Algum médico lhe informou ser portador de distúrbio cardíaco? ( ) 1Sim 2Não
19. Já teve pneumonia ( ) 1 Sim 2Não
20. Há quanto tempo? ( ) n° de anos
21. Realizou tratamento? ( ) 1 Sim 2Não
22. Fumo ( ) 1fumante 2Ex-fumante 3 Nunca fumou
23. Fuma há quanto tempo ( ) n° de anos
24. Fumou há quanto tempo? ( ) n° de anos
25. Parou de fumar a quanto tempo? ( ) n° de anos
26. Você tem algum problema no estômago como úlcera ou gastrite? ( ) 1 Sim 2Não
27. Já fez ou faz algum tratamento? ( ) 1 Sim 2Não
28. Está ou esteve recentemente sob cuidados médicos? ( ) 1 Sim 2Não
- 28i. Motivo:\_\_\_\_\_
29. Está tomando algum remédio no momento? ( ) 1 Sim 2Não
30. Qual tipo? ( ) 1AINES 2Corticóide 3Antibiótico 4colutórios 5 anti-hipertensivos  
6 anticonvulsivantes 7 Outros
- 30i. Nome:\_\_\_\_\_
31. Você tem Lúpus ou outra doença que ainda não relatou? ( ) 1Sim 2Não

### **SEXO FEMININO**

32. Está grávida? ( ) 1Sim 2Não
33. Está menstruada no momento? ( ) 1Sim 2Não
34. A menstruação está próxima? ( ) 1Sim 2Não

Outras Informações Importantes:



This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.