

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA – MESTRADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA INTEGRADA

CHIGUEYUKI JITUMORI

DOENÇA PERIODONTAL COMO POSSÍVEL FATOR DE RISCO PARA
ATEROSCLEROSE CORONARIANA

PONTA GROSSA
2008

CHIGUEYUKI JITUMORI

DOENÇA PERIODONTAL COMO POSSÍVEL FATOR DE RISCO PARA
ATEROSCLEROSE CORONARIANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como parte da avaliação para conclusão do curso de Mestrado em Odontologia - Área de Concentração em Clínica Integrada, da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Vitoldo Antonio Kozlowski Júnior

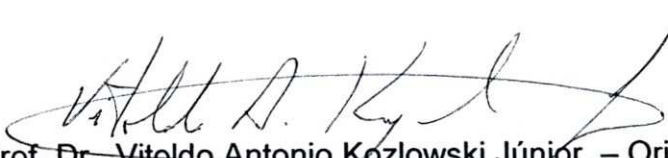
PONTA GROSSA
2008

TERMO DE APROVAÇÃO

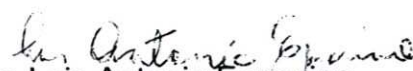
DOENÇA PERIODONTAL COMO POSSÍVEL FATOR DE RISCO PARA ATEROSCLEROSE CORONARIANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como parte da avaliação para conclusão do curso de Mestrado em Odontologia - Área de Concentração em Clínica Integrada, da Universidade Estadual de Ponta Grossa

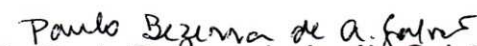
Ponta Grossa, 25 de Fevereiro de 2008.



Prof. Dr. Vitoldo Antonio Kozlowski Júnior. – Orientador
UEPG



Prof. Dr. Luis Antonio Esmerino
UEPG



Prof. Dr. Paulo Bezerra de Araújo Galvão
UFPR

Ficha Catalográfica Elaborada pelo Setor de Processos Técnicos BICEN/UEPG

J61d

Jitumori, Chigueyuki

Doença periodontal como possível fator de risco para aterosclerose coronariana./ Chigueyuki Jitumori. Ponta Grossa, 2008.

114 f.

Dissertação (Mestrado em Odontologia - área de concentração em Clínica Integrada) - Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Vitoldo Antonio Kozlowski Junior

1. Periodontite. 2. Aterosclerose coronariana. 3. Saúde oral. I. Kozlowski Junior, Vitoldo Antonio. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Mestrado em Odontologia. III. T.

CDD: 617.6



EPÍGRAFE

Concede-nos Senhor, Serenidade necessária, para aceitar as coisas que não podemos modificar, coragem para modificar aquelas que podemos e sabedoria para distinguir uma das outras.

Reihold Niebuhr

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha esposa Roselene Muller Jitumori e a minha a filha Sofia Muller Jitumori pelo amor, carinho e dedicação. Em muitos momentos de dificuldade sempre me deram apoio e nos momentos de angústias tranquilizaram meu coração.
Muito obrigado.

Dedico este trabalho a meus pais Takasi Jitumori (*In memorian*) e Reiko Akimura Jitumori. Apesar do meu pai estar ausente sempre lembro-me dele nos momentos mais importantes da minha vida. Em especial a minha mãe que, pelo amor, persistência e sábias orientações me fez tornar um homem de princípios éticos e temente a Deus.
Muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

Ao concluir este trabalho, agradeço:

a Deus, o Grande Arquiteto do Universo, por me ter dado a benção da vida, a felicidade de conhecer e conviver com seres humanos tão especiais e a missão peculiar de trabalhar na Saúde e na Ciência;

ao meu sobrinho Tiago Jitumori que me ajudou na confecção da dissertação;

a Morgana das Graças Procz dos Santos pelo apoio e ajuda prestada durante o mestrado;

aos professores:

Luiz Antonio Esmerino pela ajuda e orientações nas análises microbiológicas;

Jeanine Isabel Margraf Bittencourt pela ajuda, orientação e apoio na realização dos exames laboratoriais;

Josiane Padilha de Paula pela ajuda, orientação e apoio na realização dos exames laboratoriais;

Eduardo Pietruchinski pela ajuda, orientação e apoio na realização dos exames laboratoriais;

Flávio Madalosso Vieira pelas correções de língua portuguesa;

aos médicos cardiologistas:

Marcelo Ferraz de Freitas pelas orientações, ajuda e apoio na construção deste projeto de pesquisa;

Marcelo Valadão pela atenção, ajuda e apoio na construção deste projeto de
pesquisa;

a direção clínica e ao corpo clínico do Hospital Bom Jesus pela permissão do
trabalho;

aos funcionários do Hospital Bom Jesus que sempre foram atenciosos,
competentes e que, com boa vontade, colaboraram com toda infra-estrutura
para a realização deste trabalho;

aos pacientes que mesmo passando pela dor e sofrimento sempre procuraram
ser atenciosos, generosos e se dispuseram a participar para realização deste
trabalho. Sem eles, além da impossibilidade, não haveria razão de ser para a
busca de respostas a algumas questões científicas;

ao Prof. Dr. Vitoldo Antonio Kozlowski Júnior pela orientação, confiança, apoio
e principalmente pela amizade que tem demonstrado em toda minha carreira.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Espécies identificadas por DNA oligonucleotídeos das amostras retiradas da língua e da placa subgengival de 121 pessoas saudáveis e com periodontite precoce.....	26
Figura 2	Representação esquemática dos vasos coronarianos.....	33
Figura 3	A: Imagem da artéria coronária D sem obstrução coronariana de um paciente sem doença aterosclerótica coronariana.....	57
	B: Imagem da artéria coronária D com obstrução do vaso sanguíneo de um paciente com doença aterosclerótica coronariana.....	57
Figura 4	A: Imagem do tronco coronário E sem obstrução coronariana de um paciente sem doença aterosclerótica coronariana.....	58
	B: Imagem do tronco coronário E com lesão acima de 50% do vaso sanguíneo de um paciente com doença aterosclerótica coronariana.....	58

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Perfil de susceptibilidade dos <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> por porcentagem.....	91
Gráfico 2	Perfil de susceptibilidade dos <i>Staphylococcus sp</i> por porcentagem.....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados estatísticos em porcentagem e teste exato de Fisher da coronariografia nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana, mostrando lesões acima de 30 por cento.....	60
Tabela 2	Dados estatísticos em porcentagem e teste Qui-Quadrado da coronariografia nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana, mostrando lesões entre 30 a 50 por cento e acima de 50 por cento.....	61
Tabela 3	Dados estatísticos em porcentagem e teste Qui-quadrado da coronariografia nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana, mostrando lesões entre 30 a 50 por cento e acima de 50 por cento e divididos em pacientes com/sem doença periodontal e história de doença periodontal.....	62
Tabela 4	Dados estatísticos biodemográficos e de fatores de risco em porcentagem, teste <i>t</i> de <i>Student</i> e teste exato de Fisher nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana.....	64
Tabela 5	Dados estatísticos em teste <i>t</i> de <i>Student</i> de exames sangüíneos nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana.....	66
Tabela 6	Dados estatísticos em porcentagem, teste <i>t</i> de <i>Student</i> e teste exato de Fisher da saúde bucal e periodontal nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana.....	68
Tabela 7	Dados estatísticos biodemográficos e de fatores de risco em porcentagem, teste <i>t</i> de <i>Student</i> e teste exato de Fisher nos pacientes com/sem doença periodontal e história de doença periodontal.....	69
Tabela 8	Dados estatísticos em teste <i>t</i> de <i>Student</i> de exames sangüíneos nos pacientes com/sem doença periodontal e história de doença periodontal.....	71
Tabela 9	Dados estatísticos em porcentagem, teste <i>t</i> de <i>Student</i> e teste exato de Fisher da avaliação bucal nos pacientes com/sem doença periodontal.....	73
Tabela 10	Distribuição da frequência de pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana versus pacientes com/sem doença periodontal, baseado na porcentagem, teste exato de Fisher e <i>Odds Ratio</i>	74
Tabela 11	Dados estatísticos biodemográficos e de fatores de risco em porcentagem, teste Anova e Qui-quadrado nos pacientes com/sem doença ateroclerótica coronariana associado ou não a doença periodontal e história de doença periodontal.....	75

Tabela 12	Dados estatísticos em teste Anova de exames sangüíneos nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana associada ou não a doença periodontal.....	78
Tabela 13	Dados estatísticos (porcentagem, Anova, teste de Tukey e Qui-Quadrado) da avaliação bucal nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana associada ou não a doença periodontal.....	80
Tabela 14	Dados estatísticos (teste Anova) do eritograma nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana associado ou não a doença periodontal e história de doença periodontal.....	81
Tabela 15	Dados estatísticos (teste Anova) do leucograma nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana associado ou não a doença periodontal e história de doença periodontal.....	83
Tabela 16	Resultados microbiológicos e dados em porcentagem de amostras isoladas de exsudato purulento de sítios periodontais infectados de pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Agg ⁺	- Positivo para proteína associada à agregação plaquetária
AVC	- Acidente vasculo-cerebral
CK	- Creatine Kinase
CKMB	- Creatine Kinase Myocardial Band
CMV	- Citomegalovirus
CO ₂	- Gás carbônico
CPITN	- Community Periodontal Index of Treatment Needs
DIC	- Doença isquêmica cardíaca
DNA	- Ácido Desorribonucleico
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
IAM	- Infarto agudo miocárdio
IC	- Intervalo de confiança
IG	- Índice sangramento gengival
IL	- Interleucina
IMC	- Índice massa corporal
IP	- Índice de placa
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
LDL-C	- Lipoproteína de baixa densidade – colesterol
n	- Número amostral
NPB	- Número de sítios com profundidade de bolsa
NPIC	- Número de sítios com perda inserção clínico
PA	- Pressão arterial
PCR	- Proteína C reativa
pH	- Potencial hidrogênionica
RCP	- Reação em cadeia de polimerase
RNA _M	- Ácido Ribonucléico mensageiro
SAC	- Síndrome aguda coronária
TNF	- Fator necrose tumoral
TNF- α	- Fator necrose tumoral- α
t-PA	- Ativador de plasminogênio
%	- Porcentagem

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDAS

kg/m ²	- Quilograma por metro quadrado
mg/dl	- Miligrama por decilitro
mm/hg	- Milímetro por mercúrio
U/L	- Unidade por litro
mm	- Milímetro
milhões/uL	- Milhões por microlitros
g/dL	- Grama por decilitro
fL	- Fentolitro
pg	- Picograma
uL	- Microlitro

SUMÁRIO

1	RESUMO.....	16
2	ABSTRACT.....	17
3	INTRODUÇÃO	18
4	REVISÃO DE LITERATURA	20
	4.1. DOENÇA PERIODONTAL	20
	4.2. DOENÇA CORONARIANA	27
	4.3. COEXISTÊNCIA DA DOENÇA PERIODONTAL	34
	COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CORONARIANA	
	4.4. CONTRIBUIÇÕES DAS BACTERIAS PERIODONTAIS	39
	NAS DOENÇAS CORONARIANAS	
	4.5. DOENÇA PERIODONTAL ASSOCIADA AOS	44
	MARCADORES INFLAMATÓRIO (PROTEÍNA C-REATIVA)	
5	PROPOSIÇÃO	52
6	MATERIAL E MÉTODO	53
	6.1. POPULAÇÃO ESTUDADA	53
	6.2. COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS	54
	6.3. AVALIAÇÃO DA CAVIDADE ORAL	54
	6.4. ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS	56
	6.5. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	56
7	RESULTADOS	57
8	DISCUSSÃO	86
9	CONCLUSÕES	95
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
11	ANEXOS	103

1- RESUMO

Nos últimos anos, uma grande quantidade de informações sugeriu uma possível relação entre doença periodontal e doença cardiovascular. Diversos trabalhos científicos mostraram uma associação significativa entre parâmetros periodontais e problemas cardiovasculares. O objetivo desta pesquisa foi avaliar a saúde bucal e o grau de comprometimento de doença periodontal em humanos verificando se potencialmente estas condições poderiam estar correlacionadas como possíveis fatores de risco para doença aterosclerótica coronariana. Oitenta pacientes foram submetidos a cinecoronariografia e divididos em dois grupos: pacientes com doença aterosclerótica coronariana (n=59) e pacientes sem doença aterosclerótica coronariana (n=21). As variáveis analisadas foram idade, sexo, tabagismo, etilismo, história familiar de doença coronariana, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e obesidade; proteína C reativa, CK, CKMB, uréia, creatinina e contagem de eritrócitos, leucócitos e linfócitos. O exame periodontal e da condição de saúde e higiene oral consistiu nos seguintes parâmetros: perda dentária, presença de saburra, número de bolsas periodontais com profundidade clínica de sondagem ≥ 5 mm; número de sítios com perda de inserção clínica ≥ 6 mm; índice gengival, índice de placa, número de pacientes e sítios com exsudato. Nos exsudatos coletados de bolsas periodontais foram realizados testes microbiológicos sendo que *Streptococcus* do grupo *viridans* alfa hemólise e catalase negativa foram isolados em 43.75% das amostras. Os resultados mostraram que o aumento dos níveis de colesterol foi uma tendência nos pacientes com e sem lesão aterosclerótica coronariana com doença periodontal, apresentando-se significativamente diferente quando comparado com os pacientes sem doença aterosclerótica e sem doença periodontal ($p=0.0389$) demonstrando uma relação entre doença periodontal e metabolismo lipídico. Os parâmetros de higiene oral ($p=0.0237$) e periodontais apresentaram valores significativamente diferentes quando comparados os grupos ($p<0.0001$), apresentando uma diferença entre as proporções $=0.2519$ com 95% do intervalo de confiança da diferença $= 0.058$ a 0.445 e *Odds Ratio*=3.913. Há o direcionamento conclusivo que pacientes com

doença periodontal têm aproximadamente 4x maior probabilidade de ter problemas coronarianos ($p=0.0125$).

Palavras Chaves: Periodontite, aterosclerose e saúde bucal.

2- ABSTRACT

In the last years, a great amount of information suggested a possible relationship between periodontal disease and cardiovascular disease. Several scientific works showed a significant association between periodontal parameters and cardiovascular problems. The aim of this research was to evaluate the relationship between oral health and the periodontal disease in humans verifying if these conditions potentially could be correlated as possible risk factors for coronary atherosclerotic disease. Eighty patients were submitted to coronary angiography and divided into two groups: patients with coronary atherosclerotic disease ($n=59$) and patients without coronary atherosclerotic disease ($n=21$). The analyzed variables were age, gender, smoking, alcohol use, family history of coronary disease, hypertension, diabetes, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and obesity; reactive C protein, CK, CKMB, urea, creatinine and number of erythrocytes, leucocytes and lymphocytes. The periodontal exam and the condition of health and oral hygiene consisted of the following parameters: dental loss, tongue biofilm presence, number of periodontal pockets with clinical depth $\geq 5\text{mm}$; number of sites with loss of clinical insert $\geq 6\text{mm}$; gingival index, plaque index, number of patients and sites with exudate. In the collected exudates of periodontal pockets were accomplished microbiologic tests and *Streptococcus* of the group *viridans* alpha hemolyse and negative catalase were isolated in 43.75% of the samples. The results showed that the cholesterol levels increase was a tendency in the patients with and without coronary atherosclerotic disease with periodontal disease, coming significantly different when compared with the patients without atherosclerotic disease and without periodontal disease ($p=0.0389$) showing a relationship between periodontal disease and lipid metabolism. The parameters of oral hygiene ($p=0.0237$) and periodontal condition presented values significantly different when compared the groups ($p<0.0001$), presenting a difference among the proportions =0.2519 with 95% of the confidence interval of the difference = 0.058 to 0.445 and Odds Ratio=3.913. Suggesting that patients with periodontal

disease have 4x larger probability approximately of having coronary problems (p=0.0125).

Keys Word: Periodontitis, atherosclerosis, oral health.

3- INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, uma grande quantidade de informações direcionou a atenção dos estudiosos e profissionais para a exploração e entendimento do papel que uma doença bucal crônica, precisamente a periodontite, possa representar sobre a saúde sistêmica. Principalmente se associando às doenças coronarianas e suas conseqüências, como a angina estável, a angina instável e o infarto agudo do miocárdio.

A doença periodontal instala-se a partir da colonização bacteriana. As ações dos patógenos periodontais podem agir diretamente nas células do endotélio vascular ou indiretamente por efeito sistêmico. Ambas as ações promovem o início do processo de indução da aterosclerose através de produção de toxinas, induzindo a liberação de mediadores pró-inflamatório pelos monócitos do hospedeiro e podendo levar à formação de trombos agudos em uma pré-existente placa aterosclerótica instável causando eventos tromboembólicos. (Beck *et al*¹, 1999).

Desta forma, confirmado o fato de bacteremias poderem ocorrer de forma assintomática, transitória e quotidiana (Engebretson *et al*², 1999), alguns pesquisadores buscaram um modelo para relação fisiopatológica na qual uma pobre saúde periodontal influenciaria as condições sistêmicas estudando as endotoxinas produzidas pelos patógenos periodontais e uma possível elevação dos níveis sorológicos de citocinas (por exemplo, a interleucina 1 β e a interleucina 6) e proteínas de fase aguda (como a proteína C-reativa e o fibrinogênio) provocado pela resposta imunoinflamatória do hospedeiro (De Nardin³, 2001).

Os fatores de risco reconhecidos da doença coronária, tais como a hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diabetes melito e o tabagismo não

justificam toda a variação na incidência das doenças cardiovasculares. (Hennekens⁴, 1998). Um terço de todos os infartos no miocárdio ocorre em indivíduos que não apresentam estes fatores de risco, e outros ainda desconhecidos podem representar um papel importante, incluindo as infecções crônicas bucais (Bio⁵, 2005).

O termo fator de risco pode indicar um aspecto de comportamento pessoal ou estilo de vida, uma exposição ambiental, ou uma característica congênita ou herdada que, baseado em evidências epidemiológicas, é associado a condições relacionadas à doença. Desta maneira, um atributo ou exposição podem estar associados a uma probabilidade aumentada de ocorrência de uma doença em particular sem ser necessariamente um fator causal. Um fator de risco, em geral, pode ser modificado pela intervenção, desse modo reduzindo a probabilidade de ocorrência de uma doença em particular (Bio⁵, 2005).

Portanto, torna-se necessário avaliar e discutir a hipótese de que a doença periodontal poderia ser um possível fator ou indicador de risco para doença aterosclerótica coronariana, procurando esclarecer a relação entre o grau de comprometimento dos tecidos periodontais de indivíduos com e sem doença aterosclerótica coronariana.

4 - REVISÃO DE LITERATURA

Recentes estudos epidemiológicos têm mostrado que indivíduos com doença periodontal apresentam um aumento significativo do risco de desenvolver doenças coronarianas (Yamazaki *et al*⁶, 2005). Estudos têm sugerido que a doença periodontal crônica é um possível fator de risco para aterosclerose (Beck *et al*⁷, 1996) e que as causas desta associação poderia estar relacionado com o importante papel dos agentes infecciosos no desenvolvimento da aterosclerose (Offenbacher *et al*⁸, 1999).

Procurando elucidar melhor o tema, o assunto será abordado nos seguintes tópicos:

- 1- Doença periodontal
- 2- Doença coronariana
- 3- Coexistência da doença periodontal como fator de risco para doença coronariana
- 4- Contribuição das bactérias periodontais nas doenças coronarianas.
- 5- Associação entre doença periodontal, condições sistêmicas cardiovasculares e marcadores inflamatórios.

4.1. Doença periodontal

A doença periodontal, também denominada de periodontite, é uma reação inflamatória do tecido de suporte ao redor do dente, incluindo ligamento periodontal, cemento e osso alveolar propriamente dito, na maioria das vezes causada por bactérias gram-negativas. De natureza crônica ou aguda, progressão lenta, usualmente não existe sinais e sintomas nas periodontites crônicas. Clinicamente a doença periodontal é diagnosticada mensurando a profundidade de bolsa e perda de inserção óssea. Com a destruição dos tecidos de sustentação, o epitélio de inserção migra em direção ao ápice radicular formando bolsas periodontais que pode apresentar ou não exsudato purulento. Dentro dos fatores de risco para doença periodontal encontra-se idade (indivíduos adultos), disposição genética, sexo masculino, baixo nível socioeconômico, tabagismo, diabetes melitos e altos níveis de estresse (Lindhe

et al⁹, 1999).

Haffajee et al¹⁰.(1991) investigaram 271 indivíduos japoneses com o objetivo de detectar gengivite, grau de acúmulo de placa, sondagem da profundidade de bolsa, nível de inserção e sangramento, tendo ocorrido a sondagem em um primeiro exame e um ano depois, analisando-se as variáveis clínicas como idade, gênero, número de dentes perdidos, média de profundidade de bolsa e perda de nível de inserção. As análises estatísticas dos dados mostraram que indivíduos mais velhos tinham um risco maior de progressão da doença periodontal quando comparados aos jovens e que não houve significância estatística na porcentagem de indivíduos exibindo perda de inserção adicional ($\geq 3\text{mm}$) quando divididos por gêneros, número de dentes perdidos ou porcentagem de sítios com gengivite evidente. Entretanto, a maior porcentagem de sítios com placa visível ou aqueles com sangramento sob sondagem tinham maior probabilidade de perda de inserção subsequente, seguida por recessão gengival.

Genco¹¹(1996) definiu que as doenças periodontais são infecções e muitas formas de doença estão associadas a bactérias patogênicas específicas que colonizam a área subgengival. Ao menos dois destes microorganismos, *Porphyromonas gingivalis* e *Actinomyces comitans*, também invadem o tecido periodontal e são considerados virulentos. O início e a progressão das infecções periodontais são claramente modificados por condições locais (como doença pré-existente, evidenciada pela sondagem de profundidade de bolsa) e sistêmicas (por exemplo, o diabetes melito).

Socransky et al¹². (1998) estudou complexos microbianos em 13.261 amostras de placa subgengival recolhidas de cada dente de 185 indivíduos com idade variando de 35 a 67 anos sendo 160 com e 25 sem periodontite. Avaliações clínicas foram realizadas em seis sítios por dente em cada visita. Cinco complexos principais foram consistentemente observados, sendo o primeiro grupo: *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola* relacionados notavelmente a medidas clínicas de doença periodontal, particularmente profundidade de bolsa e sangramento sob sondagem.

Scannapieco¹³(1998) definiu a periodontite como a mais comum das doenças humanas, sendo uma condição infecciosa que pode resultar na destruição inflamatória do ligamento periodontal e do osso alveolar. A gengivite é um processo inflamatório infeccioso limitado à gengiva. As doenças periodontais geralmente são crônicas em sua natureza e podem persistir na ausência de tratamento. A melhor forma de prevenir a bacteremia a partir cavidade oral é a manutenção da saúde periodontal. Tem sido proposto que alguns indivíduos com um fenótipo monócito hiperinflamatório pré-determinado geneticamente apresentam um risco maior de ambas as doença periodontal e aterosclerose.

Page¹⁴ (1998) descreve que as substâncias tóxicas como lipopolissacarídeos e metabólitos de baixo peso molecular são constantemente produzidas e liberadas por bactérias gram-negativas anaeróbias presente no biofilme da superfície dentária, apresentando efeitos deletérios sobre a barreira epitelial e podem infiltrar no tecido conjuntivo. Esta interação com vasos sangüíneos e células do hospedeiro pode induzir uma resposta inflamatória, liberando mediadores inflamatórios com atividade destrutiva como a interleucina 1 β (IL-1 β), fator necrose tumoral – α (TNF α), interferon – γ (IFN- γ), prostaglandina E₂ (PGE₂) e metaloproteinases da matriz (MMPs). O autor ainda afirma que o epitélio da bolsa é a única barreira entre o biofilme e o tecido conjuntivo. Frequentemente ulcerado, o epitélio se torna facilmente aberto, permitindo o acesso bacteriano ao tecido conjuntivo e a vasos sangüíneos.

Engelbreton *et al*⁰².(1999) afirmaram que uma explicação proposta para a associação periodontite severa e doença sistêmica é a bacteremia que comumente ocorre como resultado de atividades diárias como escovar os dentes, utilizar fio dentário e mesmo mastigar. Esta bacteremia pode induzir uma cascata de citocinas, que podem justificar os níveis de inflamação sistêmica. Foi salientada a importância de exames bucais regulares e tratamento periodontal e dentário imediatos.

Armitage¹⁵ (1999) publicou um sistema de classificação das condições e doenças periodontais desenvolvido por um comitê internacional organizado pela Academia Americana de Periodontologia. Esta nova classificação considera entre outros critérios componentes de doenças gengivais; permite apropriada ênfase à idade quanto a doenças precoces e de média progressão; apresenta classificação para a designação de periodontite como manifestação de doenças sistêmicas, adicionou-se a categoria de abscessos periodontais e foi excluída a periodontite refratária.

Graves *et al*¹⁶.(2000) compreenderam que a doença periodontal envolve a ativação da resposta do hospedeiro a patógenos periodontais, que provavelmente apresentaria uma reação à penetração bacteriana dentro da gengiva. Tanto as prostaglandinas quanto as citocinas como interleucina-1 ou TNF vão mediar à inflamação local e a perda que se sucede.

Overman¹⁷ (2000) discorreu a respeito de uma nova visão de placa bacteriana. Esta e seus microorganismos constituintes, no decorrer dos anos, foram substituídos da hipótese da placa específica para a hipótese da placa não específica e novamente voltou-se à teoria de patógenos periodontais específicos na placa. Nos anos recentes, pesquisadores odontológicos começaram a ver a placa bacteriana como um biofilme, descrita como uma comunidade de microorganismos cooperativos e bem organizados. As propriedades básicas dos biofilmes são: comunidade cooperante de vários tipos de microorganismos, os microorganismos estão organizados em microcolônias, as microcolônias existem em diferentes meios ambientes (diferentes pH, concentração de oxigênio e nutrientes), os microorganismos têm um sistema primitivo de comunicação e, desta forma, são resistentes a antibióticos, antimicrobianos e à resposta do hospedeiro.

Socransky e Haffajee¹⁸ (2005) afirmaram que as doenças periodontais são infecções que têm várias propriedades em comum com as infecções de outras partes do corpo, particularmente infecções do trato respiratório superior, porém tem aspectos únicos resultantes da passagem do dente através do tecido mole tegumentar para a cavidade bucal. O dente provê uma sólida

superfície de abrigo para a colonização de espécies bacterianas potencialmente patogênicas, tão bem quanto uma vasta extensão de espécies compatíveis ao hospedeiro. Os patógenos periodontais freqüentemente colonizam a área periodontal por períodos prolongados de tempo previamente ao início da doença, e esta ocorre em sítios periodontais individuais e deixa um registro histórico do dano ao periodonto na forma de perda de inserção ou perda óssea. O controle das doenças periodontais é realizado mais efetivamente pela eliminação ou supressão dos organismos que a causam e instituindo uma microbiota compatível ao hospedeiro.

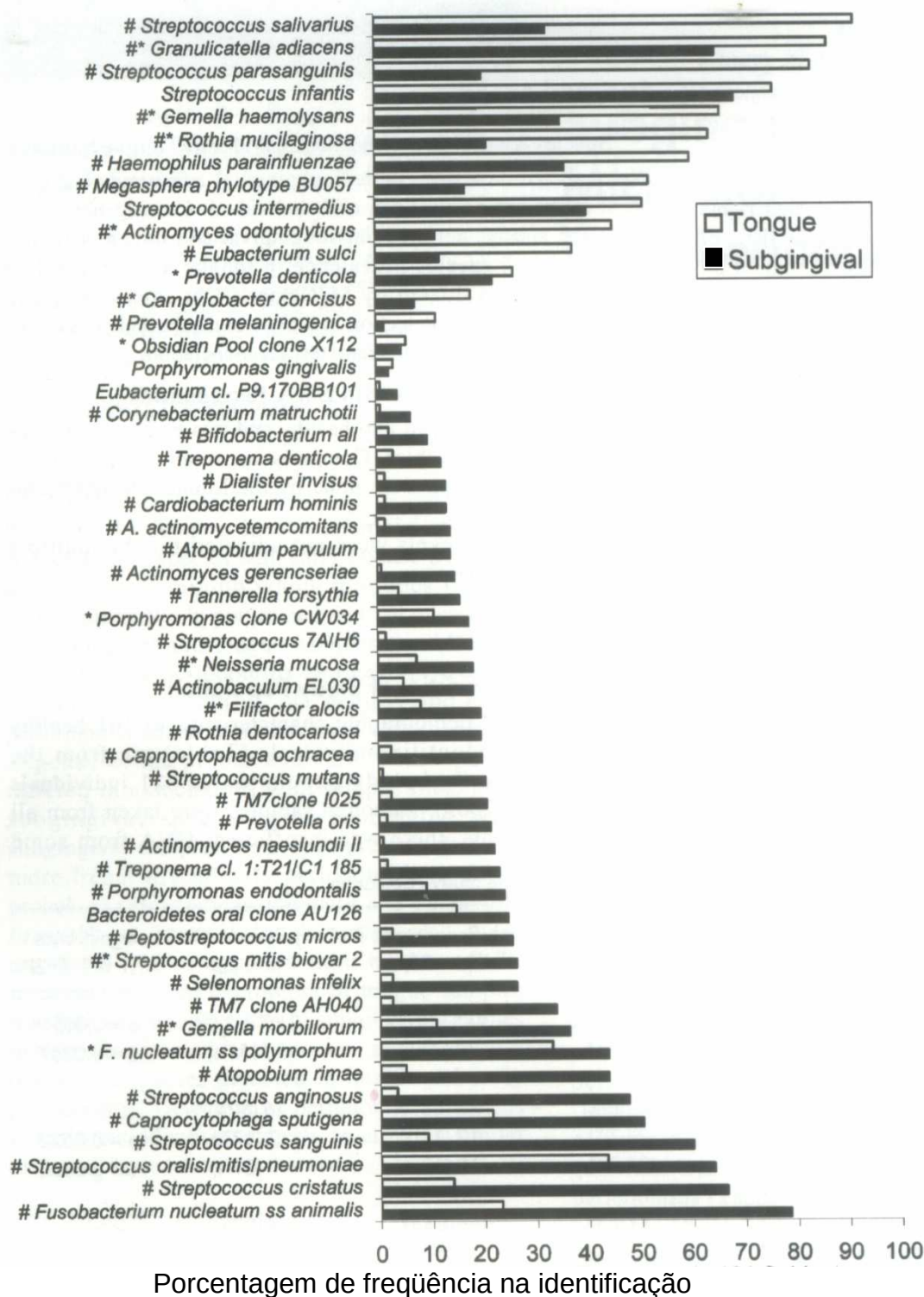
Paster *et al*¹⁹ (2006) afirmaram que existem aproximadamente 300 bactérias diferentes que cultivam os tecidos moles da boca ou parte do biofilme que se forma sobre os dentes e 400 bactérias diferentes são encontradas dentro da bolsa periodontal. Somente uma pequena fração destas bactérias tem o potencial para causar destruição de tecidos periodontais, em especial *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (formas precoces de periodontites em jovens), *Porphyromonas gingivalis* e *Bacteroides forsythus* (periodontite de adulto) e também têm sido implicados espiroquetas, particularmente o *Treponema denticola*.

Kinane *et al*²⁰ (2006) esclareceram que a doença periodontal refere-se a ambas, gengivite e periodontite: gengivite, como uma condição inflamatória dos tecidos moles circundantes ao dente (gengiva) e há uma resposta imune direta à placa microbiana dentária construída sobre o dente. A periodontite se segue à gengivite e também é influenciada pela resposta inflamatória e imune dos indivíduos. Ela é iniciada pela placa bacteriana, mas ocorre somente em um subgrupo da população, e envolve a destruição de estruturas de suporte do dente, incluindo o ligamento periodontal, osso e tecidos moles. Claramente, a periodontite é a mais significativa destas doenças porque pode causar a perda dos dentes. Afirmou que a prevalência da doença periodontal parece aumentar com a idade, porém não é claro se está relacionada com uma suscetibilidade aumentada ou se são os efeitos cumulativos da doença durante a vida. Quanto ao gênero, a prevalência da doença periodontal foi consistentemente maior em homens que em mulheres. Os dados indicam que a doença periodontal foi mais

grave em indivíduos com baixo nível socioeconômico, porém quando ajustado para higiene bucal e fumo esta associação não foi observada.

Tanner *et al*²¹.(2006) identificaram espécies bacterianas de amostras obtidas de 121 indivíduos saudáveis com periodontite precoce representada pela figura 1:

Figura 1 – Espécies identificadas por DNA oligonucleotídeos das amostras retiradas da língua e da placa subgengival de 121 indivíduos saudáveis sistemicamente e com periodontite precoce.



4.2. Doença coronariana

O principal fator responsável pela maioria dos casos de doença coronariana é a aterosclerose, que é um processo de causas multifatoriais constando de mecanismos de respostas às injúrias, atividade imunoinflamatória, lipogênica e infecciosa (Ramires *et al*²², 2003). Os fatores de risco propiciam o surgimento de doença cardiovascular como a doença arterial coronariana, caracterizada por uma diminuição do suprimento sangüíneo ao miocárdio. Na doença arterial coronariana, formam-se áreas de estreitamento focal das artérias coronárias, conhecidas como placas ou ateromas. À medida que estas placas tornam-se progressivamente maiores, a estenose arterial resultante compromete a distribuição sangüínea podendo causar diversas formas de angina e posteriormente infarto do miocárdio (Schoen *et al*²³, 2005).

Ross²⁴ (1993) afirmava que a aterosclerose era a principal causa de ataque cardíaco, derrame e gangrena nas extremidades. As lesões ateroscleróticas resultam de uma excessiva resposta inflamatória fibroproliferativa a várias formas de injúria ao endotélio e as células musculares lisas da parede arterial. Um grande número de fatores de crescimento, citocinas (IL-1, TNF α , IFN γ , IL-2), moléculas vasorreguladoras e lipídeos participam deste processo. Um dos parâmetros associados à disfunção das células endoteliais, que resulta da exposição a agentes, como a lipoproteína de baixa intensidade oxidada, é a aderência e migração aumentada de monócitos/macrófagos e linfócitos T para a camada íntima da artéria. Os macrófagos se tornam células espumosas pelo acúmulo de lipídeos e com as células T e células musculares lisas formam a estria gordurosa. Estas podem progredir para uma lesão fibrogordurosa e posteriormente para uma placa fibrosa.

Sary *et al*²⁵.(1995) definiram os tipos de lesões ateroscleróticas e sua classificação histológica segundo o relatório do comitê sobre lesões vasculares do conselho sobre aterosclerose da Associação Americana de Cardiologia. A lesão inicial (tipo 1) é aquela que contém bastante lipoproteína aterogênica para promover um aumento de macrófagos e formação de células espumosas

dispersas (macrófagos que fagocitaram LDLox). A lesão tipo II consiste primariamente de camadas de células espumosas e células musculares lisas carregadas de lipídeos e compreende lesões grosseiramente designadas de estrias gordurosas. A lesão tipo III é a intermediária entre o tipo II e IV (que é o ateroma, a lesão que potencialmente pode produzir sintomas), contém em adição as células carregadas de lipídeos do tipo II, coleções dispersas de gotículas de lipídeos extracelulares e partículas que rompem a ligação de algumas células musculares lisas da íntima. Estes lipídeos extracelulares são o precursor imediato do maior, aderente e mais disruptivo centro de lipídeo extravascular que caracteriza as lesões tipo IV. Iniciando por volta da quarta década de vida, as lesões que normalmente têm um centro lipídico podem também conter finas camadas de tecido conjuntivo fibroso (lesão tipo V) e/ou fissuras, hematomas e trombos (lesão tipo VI). Algumas lesões tipo V estão em grande parte calcificadas (lesão tipo VII), e algumas consistem principalmente de tecido conjuntivo fibroso e pouco ou nenhum lipídeo ou cálcio acumulado (lesão tipo VIII). Os autores ainda afirmaram que os fatores que podem causar ou facilitar o rompimento da íntima (e portanto trombose) incluem a presença de células inflamatórias nas lesões, a liberação de substâncias tóxicas e enzimas proteolíticas pelos macrófagos dentro das lesões, espasmos coronarianos, fragilidade estrutural relacionada com a composição da lesão, e estresse de cisalhamento. Se o rompimento da lesão for profundo, uma oclusão trombótica transitória (poucos minutos) pode ocorrer e pode ser repetitiva. Alguns pacientes com angina instável podem ter oclusão vascular intermitente ou transitória e isquemia. Se o rompimento for muito profundo ou uma ulceração expuser o centro lipídico, colágeno, fator tecidual e outros elementos, uma oclusão trombótica que é relativamente persistente (2 a 4 horas ou mais) pode resultar em um infarto agudo do miocárdio.

Castelli²⁶ (1998) discutiu a mudança no entendimento da doença arterial coronariana e do processo da aterosclerose, afirmando que a placa arterial coronariana aparente angiograficamente não é a principal causa de infarto do miocárdio. Ao contrário, é a placa mole instável, que não pode ser vista angiograficamente que é propensa à ruptura e resulta em infarto. Também importantes são as mudanças na reatividade vascular resultantes da dieta. Os

níveis de colesterol por si próprios revelam pouco a respeito do risco arterial coronariano do paciente. A maioria dos infartos ocorre em pacientes que têm níveis de colesterol totais normais, e os pacientes de risco podem ser identificados utilizando-se a proporção do total de lipoproteína de alta densidade (HDL) dos níveis de colesterol. A relação do nível de triglicerídeo ao nível de HDL colesterol também é importante.

Jeppensen *et al*²⁷ (1998) em Copenhagen, descreveram o papel do triglicerídeo como fator de risco para doença coronariana do coração. No presente estudo foram acompanhados 2.906 pacientes do sexo masculino e sem doença cardiovascular. Durante oito anos de acompanhamento, 229 pacientes tiveram o primeiro evento de doença isquêmica do coração. Concluíram que altos níveis de triglicerídeo é um forte fator de risco para DIC independente de outros fatores de risco em pacientes de meia idade e idosos da raça branca.

Hennekens⁴ (1998) discutiu o conhecimento e futuras direções para as pesquisas sobre os fatores de risco da doença cardiovascular, afirmando que certamente a genética desempenha um papel importante no risco, porém também existem claras evidências de que os fatores do meio ambiente são determinantes. Os fatores de risco comprovados são colesterol elevado, hipertensão arterial, obesidade, inatividade física e diabetes melito. Potenciais novos fatores de risco são: homocisteína, nível de fibrinogênio no plasma, proteína C-reativa, fator VII e lipoproteína.

Oparil e Oberman²⁸ (1999) discutiram os fatores de risco cardiovasculares não tradicionais que têm sido identificados baseados em recentes estudos da patogênese da aterosclerose e eventos cardiovasculares aterotrombóticos. Estes incluem inflamação crônica e seus marcadores, como a proteína c reativa, hemocisteína, disfunção endotelial, lipoproteína, fatores psicossociais, como o estresse do meio ambiente e suscetibilidade ao estresse, nível de insulina no plasma e marcadores de resistência à insulina, e ativação do sistema angiotensina-renina, que é em parte a função de polimorfismos nos genes para componentes do sistema, como angiotensinogene e o receptor

angiotensina II tipo 1. Os autores afirmaram ainda que a doença cardíaca coronariana tenha sido associada a uma variedade de infecções bacterianas gram-negativas (por exemplo, *Helicobacter pylori* e *Chlamydia pneumoniae*), infecções pelo vírus do herpes, particularmente o Citomegalovírus, e com marcadores clínicos de infecção dentária crônica, incluindo a doença periodontal avançada e os dentes perdidos.

Luz e Favarato²⁹ (1999) conceituaram a insuficiência coronariana como o estado em que ocorre o desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio para manutenção plena das necessidades metabólicas do miocárdio, ocasionando isquemia de diversos graus de intensidade. A aterosclerose humana é um processo crônico, progressivo e sistêmico, figuram entre seus fatores de risco: hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes melito, tabagismo, reações imunológicas e inflamatórias e a suscetibilidade genética individual. As alterações vasculares coronárias presentes na aterosclerose derivam de três componentes fundamentais: disfunção endotelial, perda das propriedades antitrombóticas naturais e obstrução da luz do vaso. Todos são capazes de causar insuficiência coronariana, mas freqüentemente ocorrem ao mesmo tempo. Outros fatores de risco são idade avançada, história familiar de doença arterial coronária, gênero masculino, sedentarismo, obesidade e alguns agentes infecciosos como a bactéria *Chlamydia pneumoniae* e certos vírus que foram aventados como possíveis agentes etiológicos, mas não está claro se são agentes causadores ou simplesmente coincidem e/ou agravam o processo já em andamento.

Huggon *et al*³⁰ (2001) explicaram que o diagnóstico do infarto de miocárdio é realizado através de combinações de características clínicas de dores no peito, alterações no eletrocardiograma, análises séricas de enzimas cardíacas. As análises séricas de enzima cardíacas incluem a CK (Creatine Kinase) e CKMB (Creatine Kinase Myocardial Band). A CK é uma enzima intracelular, localizada em maior proporção no músculo esquelético, músculo cardíaco e cérebro e, geralmente, avaliados nos casos de infarto do miocárdio, porém seu uso é limitado na emergência, porque começam somente a se levantar quatro horas após o início do infarto do miocárdio. Os níveis de CKMB

podem ser mais úteis após infarto do miocárdio. O CKMB é um isoenzima do CK, que é relativamente específico para o miocárdio. A mensuração dos níveis de CKMB pode ser útil em excluir infarto do miocárdio.

Libby *et al*³¹ (2002) afirmaram que recentes avanços têm estabelecido um papel fundamental para a inflamação na mediação de todos estágios da doença desde o início, progressão e, ultimamente, a complicações trombóticas da aterosclerose. Elevações de marcadores inflamatórios predizem resultados nos pacientes com síndromes coronárias agudas, independentemente do dano ao miocárdio. Além disso, inflamações crônicas de baixo grau, como as indicadas por níveis de marcadores inflamatórios como proteína C-reativa, definem riscos prováveis de complicações ateroscleróticas, deste modo adicionado ao prognóstico informação proveniente dos fatores de risco tradicionais.

Ramires *et al*²². (2003) afirmaram que as conseqüências da aterosclerose são as obstruções das artérias coronárias epicárdicas, disfunção endotelial, alteração da agregabilidade plaquetária, trombose e espasmo. A doença é evolutiva, podendo progredir até a oclusão da luz da artéria coronária e risco de instabilização das placas, levando aos eventos agudos (angina instável e infarto). Esclareceram ainda que a presença de isquemia miocárdica determina o prognóstico dos pacientes com insuficiência coronariana e que sua principal causa é a doença aterosclerótica coronária com dois mecanismo de isquemia: aumento do consumo pelo aumento da frequência cardíaca, tensão sistólica ou diminuição da oferta pela alteração da capacidade vasodilatadora ou tônus coronário de oxigênio pelo miocárdio. As apresentações clínicas da insuficiência coronariana crônica são as anginas com história clínica caracterizada por episódios transitórios de desconforto ou dor torácica geralmente retroesternal ou precordial, normalmente desencadeada pelo esforço físico e irradiada para um ou ambos os braços (geralmente o esquerdo), pescoço, mandíbula ou para a região posterior do tórax; isquemia silenciosa caracterizada pela ausência de sintomas, porém documentada por exame eletrocardiográfico ou de imagem e seu equivalente isquêmico caracterizado por queixa de dispnéia e sudorese desproporcional ao esforço,

porém sem dor torácica clássica, sendo a angina do peito a principal manifestação e a isquemia silenciosa mais freqüente apresentação.

Solimene e Ramires³² (2003) salientaram que a doença arterial coronária, principal causa de morte nas populações ocidentais da atualidade, apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas. Podem-se encontrar pacientes com obstruções coronárias severas, mas totalmente assintomáticos ao lado de doentes com quadros de angina estável, angina instável ou infarto do miocárdio. Por outro lado, existe um número expressivo de indivíduos com queixas de dor torácica inespecífica, mas que necessitam ser avaliados para se excluir ou confirmar o diagnóstico de doença coronária. Nas várias apresentações clínicas da doença, há situações onde se faz necessário o conhecimento do padrão arterial coronário e da função ventricular, para se definir a estratégia terapêutica mais adequada e tentar melhorar o prognóstico desses pacientes. Nessas situações, está indicada a cinecoronariografia. Constituem indicações prioritárias para a cinecoronariografia: 1) os pacientes com angina limitante, mesmo estável; 2) aqueles com as síndromes agudas instáveis, considerados de alto risco (angina refratária, aumento de troponina, dor associada a novos desnivelamentos do segmento ST ou a insuficiência cardíaca e arritmias graves).

Observa-se na figura abaixo a distribuição sanguínea pelas artérias coronária direita, coronária esquerda, tronco coronário esquerdo, circunflexa e descendente anterior ou ramo interventricular anterior.

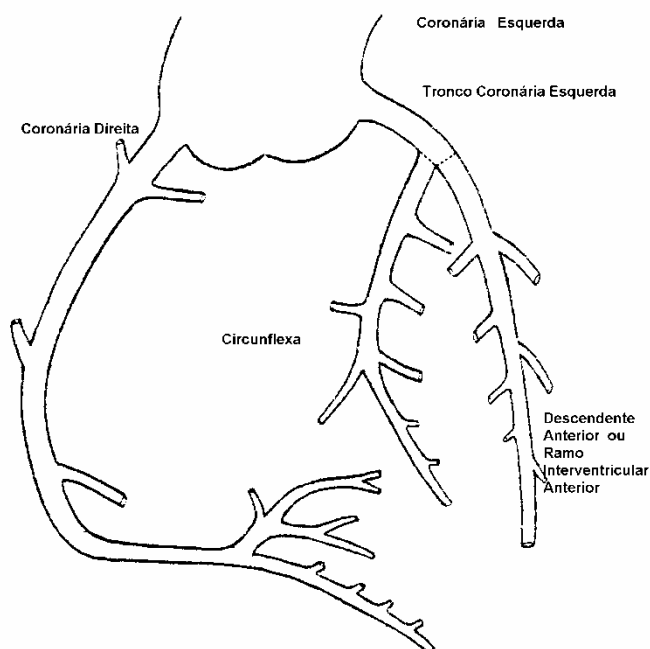


Figura 1 - Representação esquemática dos vasos coronarianos
(Adaptado de Galvão⁸⁰, 1984)

4.3. Coexistência da doença periodontal como fator de risco para doença coronariana

As doenças cardiovascular e periodontal parecem ter inúmeras características em comum, por ocorrerem em indivíduos adultos, sexo masculino, baixo nível socioeconômico, tabagista, diabéticos e altos níveis de estresse (Beck⁰¹ *et al*, 1999).

Mattila *et al*³³. (1989) estudaram a associação entre saúde dentária e IAM. Para examinar o papel de infecções bacterianas crônicas como um fator de risco para esta doença, foi investigada a associação entre pobre saúde dentária em dois estudos caso-controle com um total de 100 pacientes com IAM e 102 controles selecionados na comunidade ao acaso. A saúde dentária foi avaliada por métodos, ambos medindo a gravidade de infecções dentárias e do periodonto, utilizando-se, para isto, exames sistemáticos, clínico e radiológico. Também foram tomadas medidas sorológicas de colesterol total, HDL, triglicerídeos e do peptídeo C. Baseados nos índices, saúde dentária foi significativamente pior nos pacientes com IAM do que nos controles. A associação permaneceu válida mesmo após ajustada para idade, classe social, tabagismo, concentrações lipídicas e presença de diabetes melito.

DeStefano *et al*³⁴. (1993) investigaram a associação entre doença dentária e risco de doença cardíaca coronariana e mortalidade em americanos adultos de amostra nacional do levantamento de exame de saúde de 1971 a 1987. Foram examinados 20.749 indivíduos e 90% desta população estudada com sucesso por mais de 14 anos. Entre todos os 9.760 indivíduos na análise, aqueles com periodontite tinham 25% de risco aumentado de doença cardíaca coronariana em relação àqueles com mínima doença periodontal. Pobre higiene bucal, determinada pela extensão de detritos e cálculos dentários, também esteve associada a uma incidência aumentada de doença cardíaca coronariana. Em homens com menos de 50 anos de idade, a doença periodontal foi o mais forte fator de risco de doença cardíaca coronariana. Ambas, doença periodontal e pobre higiene oral, mostraram mais fortes associações com mortalidade total do que com doença cardíaca coronariana.

Mattila *et al*³⁵. (1995) conduziram um estudo de 7 anos com 214 indivíduos (182 homens e 32 mulheres, média de idade de 49 anos) com comprovada doença arterial coronariana (DAC) que, ao ingressar, se submeteram a exame dentário (baseado em exame clínico e radiográfico) e avaliação de fatores clássicos de risco. Os principais resultados mensurados foram a incidência de eventos coronarianos fatais e não fatais. Cinquenta e dois pacientes chegaram aos critérios finais do seguimento. Saúde dentária foi um significativo preditor de eventos coronarianos quando controlados para os seguintes fatores: idade, gênero, nível socioeconômico, fumo, hipertensão, número de infartos do miocárdio prévios, diabetes melito, índice de massa corporal e lipídeos no soro. Os resultados suportaram a hipótese de que infecções dentárias seriam um fator de risco de eventos coronarianos.

Joshi *et al*³⁶. (1996) realizaram um estudo com o objetivo de examinar a incidência de doença cardíaca coronariana em relação ao número de dentes presentes e doença periodontal. Os participantes incluíram 44.119 homens profissionais da saúde (58% dentistas), de 40 a 75 anos de idade, que relataram não terem diagnosticado doença cardíaca coronariana, câncer ou diabetes melito na linha basal do trabalho. Em seis anos de seguimento foram registrados 757 casos incidentes de doença cardíaca coronariana, incluindo infarto do miocárdio fatal e não fatal e morte súbita. Entre os homens que relataram doença periodontal pré-existente, aqueles com 10 ou poucos dentes tiveram risco aumentado de doença cardíaca coronariana, comparados àqueles com 25 ou mais dentes, após ajuste para os fatores de riscos padrões de doença cardíaca coronariana. Entre os homens sem doença periodontal pré-existente não foi encontrada relação.

Katz *et al*³⁷. (2001) estudaram uma população de 1.094 israelenses, do sexo masculino e idade variando de 26 a 53 anos. Esse estudo obteve um grupo de 151 pacientes classificados como tendo doença cardíaca coronariana (IAM, ou angina com evidência angiográfica). Foram determinados os níveis sorológicos de colesterol e triglicerídeos e a gravidade da doença periodontal foi avaliada pelo CPITN. O grupo controle apresentou 943 indivíduos

saudáveis. A análise estatística mostrou uma significativa associação entre doença periodontal avançada e hipercolesterolemia e possível associação com doença cardíaca coronariana. Concluíram que a geração de níveis sorológicos elevados de colesterol é proposta como uma possível ligação entre inflamação periodontal crônica e aterosclerose.

No estudo realizado por Abou-Raya *et al*³⁸. (2002), foram avaliados para doença periodontal, incluindo avaliação por radiografia panorâmica, 50 pacientes do Hospital Universitário de Alexandria no Egito referidos por diagnóstico coronariano angiográfico. Todos os indivíduos foram entrevistados e examinados e foram obtidos dados sobre hipertensão, tabagismo, diabetes melito, índice de massa corporal, eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, e amostras sanguíneas para contagem de células brancas, colesterol total, HDL, triglicerídeo, fibrinogênio, proteína c reativa e proporção de sedimentação de eritrócito. Os parâmetros periodontais incluíram sangramento gengival, recessão gengival, cálculo dentário, profundidade de bolsa periodontal, nível de inserção e perda dentária. Neste trabalho, a doença periodontal provou ser um significativo fator de risco de aterosclerose coronariana, mesmo após o ajuste de todos os outros fatores de risco.

López *et al*³⁹. (2002) investigaram 61 indivíduos, sendo 27 casos identificados como tendo de 30 a 50 anos de idade, hospitalizado em uma das quatro Unidades Cardiológicas de Santiago do Chile, como diagnóstico de IAM ou angina pectoris, confirmados por eletrocardiograma; e 34 controles de 30 a 50 anos de idade que sofreram cirurgia de retirada de cálculos na bexiga ou cirurgia de hérnia abdominal e que tinham eletrocardiograma normal. Foram obtidas informações com respeito à idade, gênero, pressão arterial sistólica, colesterol total, índice de massa corporal, ocupação, fumo, diabetes e utilização de antidepressivo. Todos os indivíduos realizaram exame periodontal, nível de inserção clínica em seis sítios por dente. A média do nível de inserção foi positivamente associada com o estado dos casos e com profundidade de bolsa. O número de dentes presentes não foi estatisticamente significativo associado aos casos.

Tuominen *et al*⁴⁰. (2003) estudaram 6.527 indivíduos de 30 a 69 anos de idade que participaram de exames de saúde oral. Dados detalhados de saúde oral incluíram cárie, inflamação gengival, estado periodontal, biofilme dentário, e presença de vários tipos de próteses. Por mais de 12 anos de seguimento, os indivíduos que faleceram por doença cardiovascular eram mais velhos e fumantes, tinham hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes melito e somente educação básica comparados às outras pessoas. Em análises estatísticas, muitos indicadores de saúde oral estavam associados com as mortes por doença cardiovascular, porém, após o ajuste para estabelecer fatores de risco de doença cardiovascular, esta associação foi reduzida a níveis não significantes.

Egoshi e Saba-Chujfi⁴¹ (2003) examinaram um total de 104 pacientes do Hospital do Coração – Associação do Sanatório Sírio de São Paulo, com o diagnóstico médico de doença cardíaca, sendo 81 com IAM (64 homens e 17 mulheres) e 23 com angina instável (12 homens e 11 mulheres) entre 31 e 89 anos de idade (média de 60 anos). A amostra foi dividida nas categorias dentadas (69) e desdentadas (35). Os pacientes dentados foram subdivididos em três grupos de acordo com a doença periodontal baseada na perda de nível de inserção: suave, de 1 a 2mm; moderada, de 3 a 4mm; e avançada ≥ 5 mm. Foi observada uma alta prevalência de doença periodontal nos pacientes com doença cardíaca, com significância estatística associada à idade, fibrinogênio e gênero masculino, sugerindo uma forte associação entre essas doenças.

Rodrigues *et al*⁴². (2003) analisaram 81 pacientes do Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (São Paulo), para uma série de fatores de risco de doenças cardiovasculares por meio de questionário, testes laboratoriais e história de doença periodontal. Os resultados mostraram alta prevalência (79%) de história de doença periodontal entre os pacientes cardíacos independente de fatores de risco clássicos de doença cardiovasculares. Os autores afirmaram que houve fortes sinais de que a doença periodontal está associada à doença cardíaca isquêmica.

Buhlin *et al*⁴³. (2005) compararam um grupo de 143 pacientes do sexo

feminino, idade variando de 43 a 79 anos com diagnóstico de doença cardiovascular, com outro grupo controle de 50 pacientes do mesmo sexo, idade variando de 45 a 77 anos sem doença cardiovascular. Os resultados mostraram que o número de dentes remanescentes e de bolsas periodontais (≥ 4 milímetro) entre os grupos de pacientes com doença cardiovascular e o grupo controle foram estatisticamente diferentes. As mulheres com doença cardiovascular tiveram 18.9 ± 8.5 (média $\pm$ desvio padrão) dentes remanescentes contra 23.4 ± 6.3 no grupo controle. O grupo com doença cardiovascular teve 14.2 ± 12.4 de bolsas periodontais contra 9.6 ± 13.3 do grupo controle. Os autores concluíram que as mulheres com doença cardiovascular tiveram pior saúde oral, quando ajustados os fatores de risco para ambas as circunstâncias. A razão para isso é incerta, mas uma explicação poderia ser que o processo inflamatório do periodonto também poderia influenciar o processo aterosclerótico.

Cueto *et al*⁴⁴.(2005) realizaram um estudo de caso controle de 149 pacientes espanhóis com idade entre 40 a 75 anos, sendo que 72 casos de infarto agudo do miocárdio e 77 casos acidentados por trauma (grupo controle). Todos os casos comparados com o grupo controle mostraram os piores resultados de todos os parâmetros periodontais estudados: retração gengival, profundidade de bolsa periodontal e periodontite. A associação entre periodontite e o infarto agudo do miocárdio foi alta e significativa em ambas as análises não ajustadas e ajustadas.

Saba-Chujfi *et al*⁴⁵.(2007) discutiram a inter-relação das doenças periodontais com as cardiovasculares e cerebrovasculares isquêmicas e os resultados levaram a pressupor que, embora a frequência de periodontite crônica seja elevada, esta condição não pode ser considerada como causa principal de doenças cardiovasculares, mas sim, as doenças periodontais poderiam contribuir para a exacerbação e o desenvolvimento de infartos por problemas ateromatosos, pois expõem o indivíduos às reações inflamatórias por microorganismos patogênicos.

Ylostalo *et al*⁴⁶.(2006), investigaram a existência de associações entre

gingivite, cárie dental e perda do dente em indivíduos com *angina pectoris*, os resultados mostraram positivo para tal associação. Os autores concluíram que a doença periodontal sozinha não seria uma explicação plausível para a perda dos dentes entre adultos jovens com *angina pectoris*, reforçando a importância de outros fatores bucais como a cárie dental, estarem relacionados com a doença cardiovascular.

Para Accarini e Godoy⁴⁷ (2006) a associação, estatisticamente significativa, entre coronariopatia obstrutiva e presença de doença periodontal ativa sugere fortemente que a doença periodontal deva ser considerada entre os fatores de risco para o desenvolvimento de doença coronariana obstrutiva e, conseqüentemente, em face dos aspectos inflamatórios envolvidos, seria fator de risco potencial na etiologia e na instabilização da placa aterosclerótica culminando na síndrome coronariana aguda

4.4. Contribuição das bactérias periodontais nas doenças coronarianas

Os agentes infecciosos podem ter um papel na patogênese da aterosclerose por vários mecanismos de ação e em diferentes estágios, tanto infectando diretamente as células do endotélio vascular, iniciando a resposta inflamatória necessária para o começo do processo de indução da aterosclerose, quanto podem acelerar ou aumentar o processo, mesmo se a indução ou início da injúria do endotélio tenha sido causado por outro agente ou fator estimulante (hipercolesterolemia, hipertensão arterial). Tanto pelo recrutamento e estimulação de citocinas pró-inflamatória e fatores de crescimento tecidual na parede da artéria, quanto também aumentando o acúmulo de lipídios (lipoproteína de baixa densidade oxidada – LDL_{ox}) nas paredes das artérias mobilizando monócitos para o local. Os microrganismos também podem influenciar indiretamente o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose por um efeito sistêmico, sem invadir diretamente o endotélio arterial, pela liberação de endotoxinas ou lipopolissacarídeos na circulação, podendo danificar o endotélio vascular ou a resposta imune, e/ou também pela liberação sistêmica de citocinas que podem predispor tanto à aterosclerose como aos estados pró-coagulantes no meio arterial, podendo levar à formação

de trombos agudos em uma pré-existência de placa aterosclerótica instável, causando deste modo um evento isquêmico agudo (Bio⁵ 2005)

Ericson e Herzberg⁴⁸ (1993) identificaram os imunodeterminantes de reação cruzada. Os *Streptococcus sanguis* contêm uma membrana exterior de proteína associada que contém sete elementos arranjados em seqüência Pro-Gli-Glu-Gln-Gli-Pro-Lis, que é idêntico ao domínio das interações plaquetárias das fibras colágenas Tipo I e III. Esta proteína bacteriana apresenta-se imitando o receptor normal da plaqueta que inicia a formação dos trombos. O tipo III de colágeno encontra-se na membrana da parede e na membrana basal dos vasos e é coberto normalmente por células endoteliais, que serve para mascarar estas seqüências obrigatórias do receptor da plaqueta da célula circulante no sangue. O trauma ou outros estímulos nocivos podem expor estes receptores e fornecer, desse modo, um sinal importante para iniciar a hemostasia ou a trombose.

Beck *et al*⁰¹ (1999) apontaram que as infecções periodontais podem diretamente contribuir na patogênese da aterosclerose e eventos tromboembólicos fornecendo ao sistema vascular lipopolissacarídeos e citocinas pró-inflamatórias. As exposições microbianas e do lipopolissacarídeos podem ser associadas com os aspectos mais agudos da doença cardiovascular e de seu desenvolvimento, tais como a formação dos trombos, visto que os mediadores inflamatórios podem ser associados com os aspectos mais crônicos da doença cardiovascular, tais como a formação de placas ateroscleróticas nas artérias.

Chiu⁴⁹ (1999) investigou a relação entre a presença de agentes infecciosos como a *Chlamydia pneumoniae*, Citomegalovirus, vírus do herpes simples, *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus sanguis* em 33 placas ateroscleróticas instáveis, de carótidas humanas endarterectomizadas e estudadas histologicamente. Os resultados forneceram evidências de que múltiplos agentes infecciosos podem ser encontrados e foram positivos em 63,6% para *Chlamydia pneumoniae*, 42% para CMV, 9 % para herpes simples, 42% para *Porphyromonas gingivalis* e 12% para *Streptococcus sanguis*.

Portanto, a simples presença desses microorganismos pode influenciar na morfologia da placa de ateroma pela constatação de que, em uma placa instável, existem múltiplos microorganismos, além do aumento de apoptoses das células vasculares e aumento da vascularização. Esse mecanismo favorece a ruptura da placa de ateroma, o que possivelmente estimula os eventos de síndrome isquêmica aguda e acidente vasculocerebral isquêmico.

Haraszthy et al⁵⁰.(2000) analisaram placas ateroscleróticas de 50 pacientes (56 a 82 anos de idade) obtidas durante endarterectomia de carótida para pesquisar a presença de *Chlamydia pneumoniae*, Citomegalovirus, *P. gingivalis*, *P. intermédia*, *B. forsythia*, *A. Actinomycetemcomitans*. Um total de 80% das 50 amostras de endarterectomia foram positivas para um ou patógenos, sendo 38% positivos para CMV e 18% para *Chlamydia pneumoniae*. Quarenta e quatro por cento dos 50 ateromas foram positivos para ao menos um dos patógenos periodontais, sendo 30% positivos para *B. forsythia*, 26% positivos para *P. gingivalis*, 18% positivos para *A. Actinomycetemcomitans*, e 14% positivos para *P. intermédia*. Em toda a amostra positiva para patógenos periodontais, mais do que uma espécie foram na maioria das vezes detectadas, treze (59%) dos 22 espécimes cirúrgicos positivos para patógenos periodontais foram positivos para duas ou mais espécies. Os autores concluíram que patógenos periodontais estavam presentes em placas ateroscleróticas e que, como outros microrganismos infecciosos, como a *Chlamydia pneumoniae*, podem ter um papel no desenvolvimento e progressão da aterosclerose, levando a doença vascular coronariana e outras seqüelas clínicas.

Taylor-Robinson et al⁵¹.(2002) coletaram 32 amostras de várias artérias ateroscleróticas (aorta, femoral, ilíaca, pulmonar e coronariana). Das 32 amostras testadas, 10 (31.2%) foram positivas: sete para *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e três para *Prevotella intermedia*. Não foram identificados *Streptococcus oralis/mitis*.

Dias⁵² (2002) analisou cateteres-balões retirados de angioplastias coronarianas realizadas em pacientes brasileiros, pela reação em cadeia de

polimerase, para verificação da presença de agentes infecciosos como *Chlamydia pneumoniae*, Citomegalovírus, vírus do herpes simples, *H pylori* e dos patógenos periodontais (*P. gingivalis*, *P. intermédia*, *T. forsythia*, *A. Actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*). Os resultados mostraram que, de um total de 61 balões, 48 (78,7%) foram positivos para um ou mais microrganismo acima citado. As amostras deste estudo foram positivas para pelo menos um patógeno periodontal em 37,7% dos cateteres-balões de angioplastias pesquisados. Após associar a presença de patógenos periodontais nas amostras intrabuciais e nos cateteres-balões de angioplastias, nos mesmos indivíduos, constatou-se associação estatisticamente significativa tanto com *P. gingivalis* quanto com *T. forsythia*. As espécies *A. Actinomycetemcomitans* e *P. intermédia* indicaram tendência à associação. Esse resultado leva à conclusão de que patógenos periodontais foram tão freqüentes nas amostras intrabuciais, quanto nas lesões ateroscleróticas dos pacientes estudados. Isso sugere que a presença dos patógenos periodontais nas placas ateroscleróticas pode ter participação no início e/ou no desenvolvimento das lesões ateroscleróticas e, por conseguinte, das doenças cardiovasculares.

Stelzel *et al*⁵³.(2002) retiraram amostras de aproximadamente 5mm de diâmetro de aortas de 26 pacientes que se submeteram a cirurgia cardíaca aberta, e que foram analisadas pela reação em cadeia de polimerase (RCP) para detecção de células bacterianas, em especial para *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. O DNA bacteriano foi registrado em 23 das 26 amostras, com *P. gingivalis* detectada sem equívoco em quatro amostras. Em seis outras amostras, a RCP para *P. gingivalis* revelou bandas muito fracas e para *Actinobacillus actinomycetemcomitans* não foi detectado.

Chen *et al*⁵⁴. (2003) investigaram a associação entre grupo de *Streptococcus sanguis* e doença coronariana pela análise quantitativa e diferentes espécies encontrada na saliva e placa subgengival de pacientes com e sem doença coronariana. A taxa de *S. sanguis*/*S. gordonii* em saliva (68%) e placa subgengival (74%) foi mais alta em pacientes com doença coronariana

comparada com o grupo controle: saliva (32%) e placa subgengival (26%). A taxa de *S. oralis* e *S. mitis* em saliva e placa subgengival foram iguais quando comparados os grupos. As amostras de microbiota da língua e placa subgengival são diferentes, por causa de sítios de predileção das bactérias orais.

Miyakawa et al⁵⁵. (2004) estudaram a interação do *Porphyromonas gingivalis* com as lipoproteínas de baixa densidade nas implicações do papel da periodontite em aterosclerose e seus resultados sugeriram que a bactéria pode estimular a formação de células espumosas em partes pela agregação do LDL.

Cairo et al⁵⁶. (2004) utilizou a metodologia de amplificação de DNA por reação de cadeia polimerase. Das 52 amostras obtidas das endarterectomia, 12 foram excluídas em função do resultado negativo do DNA. Os autores identificaram patógenos periodontais das 19 amostras de placas subgengivais dos pacientes como *T. forsythesis* (79%), *F. nucleatum* (63%), *P. intermédia* (53%), *P. gingivalis* (37%) e *A. actinomycetemcomitans* (5%) e não conseguiram identificar as mesmas bactérias nas amostras obtidas através da endarterectomia da carótida.

Chun et al⁵⁷. (2005) investigaram os aspectos biológicos da periodontite como um potencial risco para aterosclerose através de uma revisão literária científica. Concluíram que um emergente conceito sugere que as espécies patogênicas, especificamente *P. gingivalis*, contribuem direta e indiretamente para aterosclerose.

Herzberg et al⁵⁸. (2005) explicaram a infusão intravenosa de espécie de *Streptococcus sanguis* em animais de laboratório provoca o desenvolvimento de uma torrente de catecolamina, trombocitopenia e sinais eletrocardiográficos de isquemia do miocárdio dentro de 30 minutos. Sobre a necropsia dos animais, o ápice cardíaco fica esbranquiçado, um sinal de isquemia. Se a oclusão trombótica resolve-se em poucas horas, a função de oxigenação retorna normalmente. No entanto, se a isquemia muscular se mantiver por mais

de seis horas, provavelmente ocorrerá o infarto do miocárdio. Os autores não confirmaram se a trombose intravascular induzida por *Streptococcus sanguis* pode causar oclusão coronária levando ao infarto, porém as informações sugerem fortemente que a bactéria possa contribuir para a ocorrência de incidência de eventos cardiovasculares.

Padilha *et al*⁵⁹. (2006), coletaram amostras de bolsas periodontais e placas ateromatosas de 12 pacientes concomitantemente. Estas amostras foram cultivadas por meio de cultura bacteriológica apropriada, incubadas no sistema anaeróbico e identificados por RCP. Dos 12 pacientes estudados, nove apresentaram diferente espécie bacteriana periodontais. Em dois, os *Actinobacillus actinomycetemcomitans* foram encontrados tanto nas bolsas periodontais quanto nos ateromas dos mesmos pacientes. Concluíram que a presença de bactérias periopatogênicas poderia indicar um papel microbiológico no processo da aterosclerose.

Renvert *et al*⁶⁰.(2006), pesquisaram os patógenos subgengival das bolsas periodontais de pacientes com diagnóstico de síndrome aguda coronariana (SAC) pelo método de hibridização DNA-DNA. Concluíram que as bactérias orais *S intermedius*, *S sanguis*, *S anginosus*, *T forsythensis*, *T denticola* e *P gingivalis* podem ser fatores de risco concomitante com o desenvolvimento da SAC.

4.5. Doença periodontal associada aos marcadores inflamatórios (proteína C- reativa)

A aterosclerose e os fenômenos aterotrombóticos são processos dinâmicos, progressivos e fundamentalmente decorrentes da inflamação surgindo de uma combinação de disfunção endotelial e inflamatória (Ross⁶², 1999). Conseqüentemente, marcadores de inflamação, especialmente proteína C-reativa (PCR), têm sido utilizados na avaliação das doenças cardiovasculares por participar diretamente na aterogênese, no desencadeamento dos fenômenos aterotrombóticos e imuno-histoquímicos (Pearson *et al*⁶², 2003).

Ridker *et al*⁶³. (1997) pesquisaram se a ocorrência de inflamação aumentaria o risco de um primeiro evento trombótico e se o tratamento com a aspirina diminuiria este risco em 543 homens aparentemente saudáveis (por meio da mensuração plasmática de proteína C reativa) os quais subsequentemente desenvolveram IAM, AVC ou trombose venosa e em 543 participantes que relataram doença vascular durante o período de seguimento de mais de 8 anos. Os indivíduos foram randomizados e receberam aspirina ou placebo desde o início da pesquisa. As primeiras concentrações de PCR foram maiores nos homens que tiveram IAM ou AVC isquêmico, porém não trombose venosa, do que naqueles homens sem eventos vasculares. Os homens do quartil com valores estatísticos mais altos de PCR tiveram três vezes mais risco de IAM e duas vezes o risco de AVC isquêmico do que os homens do quartil estatístico mais baixo. Os riscos foram estáveis pelo período, não foram modificados pelo fumo e permaneceram independentemente de outros fatores de risco relacionados ou não a lipídeos. Os autores concluíram que a concentração plasmática inicial de PCR poderia predizer o risco futuro de IAM e AVC.

Loss *et al*⁶⁴. (1998) investigaram os níveis plasmáticos de PCR em 153 indivíduos sistemicamente saudáveis, consistindo de 108 com periodontite não tratada e 45 indivíduos controle (médias de idade de 42,6 e 41,8 anos respectivamente). Entre o total da população estudada, os níveis de PCR correlacionaram-se significativamente com número de dentes com moderada a avançada perda óssea radiográfica, mas não com idade ou o fumo. A média dos níveis de PCR nos pacientes com periodontite foram significativamente maiores do que nos controles. Os pacientes com periodontite avançada mostraram níveis médios de PCR maiores do que os pacientes com periodontite de suave a moderada. Segundo os autores, os resultados indicaram que a periodontite, como um processo de doença crônica localizada, pode resultar em uma resposta sistêmica no hospedeiro, com possíveis conseqüências para a saúde de sistemas orgânicos vitais, como o cardiovascular.

Pasceri *et al*⁶⁵. (2000) afirmaram que os leucócitos podem ser ativados por lesão tecidual (necrose ou isquemia), pela presença de LDL – colesterol oxidada, pela presença de agente infeccioso na parede vascular ou em quaisquer sítios orgânicos, tal como a doença periodontal , ou seja, sítios a distância que podem contribuir na progressão da doença aterosclerótica e ocorrência de fenômenos aterotrombótico. Uma vez ativada, iniciam a produção de diferentes citocinas: interleucinas, fator de necrose tumoral alfa, interferon gama. Especialmente, a interleucina-6 estimula os hepatócitos a produzir RNAm para produção de proteínas de fase aguda, um exemplo é a proteína c reativa, embora a interleucina 1 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) também participam da modulação. Atualmente a proteína c reativa é considerada um marcador inflamatório não específico na patogênese da aterosclerose.

De Nardin⁰³.(2001) através de uma revisão literária, afirmou que estudos epidemiológicos têm implicado a periodontite como um fator de risco do desenvolvimento de doença cardiovascular, pois infecções persistentes induzem respostas imuneinflamatória que podem contribuir para a aterogênese coronariana e, em conjunto a outros fatores de risco, podem levar a doença cardíaca coronariana. As doenças periodontais são infecções bacterianas associadas à bacteremia, inflamação e uma forte resposta imune, na qual todos estes poderiam representar fatores de risco significantes para o desenvolvimento de aterogênese, doença cardíaca coronariana e IAM. Os patógenos bucais e mediadores inflamatórios (como a IL-1 e TNF- α) das lesões periodontais, intermitentemente alcançam a circulação sangüínea induzindo os reagentes inflamatórios sistêmicos como as proteínas de fase aguda e agentes imunes, incluindo anticorpos sistêmicos para bactéria periodontais.

Santos *et al*⁶⁶. (2003) explicaram que a elevação do nível de PCR é um preditor independente de evolução adversa nos pacientes com angina instável. Tem sido claramente demonstrado que a PCR constitui-se em um importante marcador de inflamação vascular subclínica crônica (inflamação de baixo grau) e de risco cardiovascular, apresentando valor preditivo positivo, adicional às dosagens de lipídeos plasmáticos e presença de outros fatores de risco bem

estabelecidos. A PCR, determinada por método hipersensível, é considerada um fator de risco condicional e não um fator de risco independente.

Slade *et al*⁶⁷.(2003) realizaram exames bucais em 5.552 participantes de 52 a 74 anos de idade de 4 comunidades norte-americanas. A doença periodontal foi quantificada como porcentagem de sítios periodontais com profundidade de bolsa ≥ 4 mm e a concentração sorológica de proteína C-reativa foi quantificada. Os autores concluíram que seus achados sugerem que a doença periodontal generalizada é um importante marcador para elevação dos níveis normais de PCR e que uma implicação da observada interação entre doença periodontal, IMC e concentrações de PCR e que o diagnóstico médico e odontológico pode ser necessário na ocasião da avaliação de fontes de resposta da fase aguda em alguns pacientes.

Craig *et al*⁶⁸.(2003) declararam que a inflamação tem um papel central na aterosclerose desde a PCR, uma proteína de fase aguda monitorada como um marcador do estado inflamatório, que tem sido identificada como um principal fator de risco de complicações aterosclerótica e em seus estudos concluíram que a doença periodontal destrutiva e sua progressão estão associadas a mudanças em componentes sorológicos consistentes com uma resposta de fase aguda.

Ide *et al*⁶⁹.(2003) verificaram se os níveis circulantes de marcadores inflamatórios sistêmicos e cardiovasculares poderiam ser modificados após o tratamento da doença periodontal. Indivíduos adultos foram recrutados e randomizados em dois grupos: aqueles com tratamento imediato (grupo teste n=24) e de tratamento atrasado (grupo controle, n=15). Foram coletados dados demográficos clínicos e amostras sanguíneas (concentração de fibrinogênio, PCR, ácido siálico, TNF- α , IL-6 e IL-1 β) coletadas antes e depois de 6 semanas após o término do tratamento e depois de um período de controle de 3 meses. O exame periodontal incluiu profundidade de sondagem, perda de inserção, marcação de biofilme dentário e sangramento gengival. O tratamento teve melhor resultado quanto à presença de biofilme dentário, sangramento gengival e reduziu a profundidade de sondagem, porém não houve mudanças

estatisticamente significantes nos níveis de quaisquer marcadores sistêmicos. Os autores concluíram que estes achados sugerem que somente um simples tratamento periodontal pode ser insuficiente para reduzir o risco de doença cardiovascular, porém este estudo foi de curta duração.

Deliargyris et al⁷⁰.(2004) realizaram exames periodontais e mensurações dos níveis sorológicos de PCR de alta sensibilidade em 40 pacientes (29 homens e 11 mulheres) durante a hospitalização e um grupo controle com 40 voluntários pareados (31 homens e 9 mulheres) sem doença cardíaca conhecida. Tanto a prevalência de doença periodontal como a média dos níveis sorológicos de PCR foram significativamente maiores nos pacientes com IAM do que nos indivíduos controle. Os pacientes com IAM que tinham doença periodontal mostraram níveis significativamente mais altos de PCR do que os pacientes com IAM que não tinham doença periodontal. Com a análise de regressão linear foi encontrada uma relação positiva entre a extensão da doença periodontal e o nível sorológico de PCR e, com o modelo de regressão multivariada que incluiu tabagismo, diabetes melito, gravidade do infarto e doença periodontal, a doença periodontal emergiu como um forte e independente preditor de níveis elevados de PCR. Os autores concluíram que a doença periodontal é comum em pacientes com IAM e está associada com uma aumentada resposta inflamatória evidenciada por níveis de PCR mais alto e esta associação parece ser independente de outros fatores contribuintes.

Joshipura et al⁷¹.(2004) avaliaram a associação entre doença periodontal e as proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa, LDL colesterol, fibrinogênio, fator VII, ativador plasminogênio dos tecidos, fator von Willebrand e fator necrose tumoral I e II. O recrutamento consistiu de 468 homens, idade variando de 47 a 80 anos, que não apresentavam diabetes, câncer e doença cardiovascular. Os resultados mostraram que os pacientes com doença periodontal apresentaram os níveis de PCR, t-PA e LDL colesterol em 30%, 11% e 11% mais elevado comparados com o grupo controle que não tinham doença periodontal respectivamente. Os autores sugerem que a doença periodontal está relacionada com a disfunção endotelial.

Yamazaki *et al*.⁶ (2005) determinaram se a presença de periodontite e o tratamento periodontal poderia influenciar os níveis séricos de proteína C-reativa, interleucina-6 e fator necrose tumoral- α de indivíduos japoneses. As amostras consistiram de 24 indivíduos com diagnóstico de periodontite e 21 indivíduos sem periodontite. Neste estudo piloto, não foi possível mostrar que a doença periodontal afeta significativamente os níveis séricos dos marcadores inflamatórios.

Loss⁷³ (2005) realizou uma revisão literária e as pesquisas indicam que um número total de leucócitos e níveis de proteína C-reativa são consistentemente mais elevados nos pacientes com periodontite comparados com o indivíduos sem periodontite (controle). Os números de células vermelhas e níveis de hemoglobina são mais baixos em periodontites e há uma tendência para doença anêmica crônica. Muitos marcadores inflamatórios discutidos na revisão literária são também considerados marcadores preditivos de doenças cardiovasculares. Então, mudanças nestes marcadores em periodontites pode ser, em partes, a explicação do porque da periodontite está associado com doenças cardiovasculares e eventos cerebrovasculares nos estudos epidemiológicos. Criou-se a hipótese que episódios diários de bacteremia, possivelmente originados de lesões periodontais, provocariam mudanças nos marcadores inflamatórios sistêmicos em periodontite.

Bio⁰⁵ (2005) estudou 162 indivíduos que foram classificados quanto à presença de doença periodontal, segundo o índice de extensão e gravidade e divididos em dois grupos: agudo (72 homens e 09 mulheres) que sofreram infarto do miocárdio e crônico (44 homens e 37 mulheres) em tratamento para angina estável. Foram avaliados fatores de risco, bem como as concentrações séricas de colesterol total e frações, glicose, além da dosagem de fibrinogênio e proteína C-reativa de alta sensibilidade. Associação significativa foi encontrada nos seguintes fatores em comum entre periodontite e IAM: etilismo, tabagismo e diabetes melito. Os resultados indicaram uma forte associação entre doença aterosclerótica coronária e periodontite, pois todos os indivíduos dentados apresentaram-se com algum grau de perda de nível de inserção de tecido periodontal e segundo o índice de extensão e gravidade foram

classificados como portadores de periodontite generalizada suave ou periodontite generalizada moderada e avançada.

Salzberg *et al*⁷⁴.(2006) estudaram os níveis de proteína C reativa de indivíduos saudáveis com periodontite agressiva comparando com os indivíduos saudáveis sem periodontite. Amostras foram coletadas de 93 pacientes com periodontite agressiva generalizada, 97 pacientes com periodontite agressiva localizada e 91 pacientes sem periodontite. Os parâmetros periodontais foram índice de placa, índice gengival, profundidade de bolsa, índice de sangramento e perda de inserção óssea. Os resultados mostraram que os pacientes com periodontite tiveram estatisticamente elevação significativa nos níveis de PCR sérica. A elevação dos níveis de PCR nestes indivíduos representa uma contribuição da infecção periodontal para a inflamação sistêmica de indivíduos jovens.

D'Aiuto *et al*⁷⁵.(2006) investigaram os efeitos da terapia periodontal, levando em consideração que a doença periodontal seja o novo fator de risco para doença cardiovascular, em indivíduos saudáveis que apresentaram periodontites. Quarenta indivíduos com periodontite crônica severa foram tratados com terapia periodontal convencional e avançada utilizando agente microbiano local e acompanhados por um período de 6 meses. O estudo demonstrou uma diminuição da pressão arterial em 2 meses de acompanhamento, que correlacionou com o grau de redução no sangramento e inflamação gengival bem como os sítios de supuração. A redução dos marcadores inflamatórios também foi associada com uma diminuição no colesterol total e LDL-C, sugerindo um efeito potencial na inflamação sistêmica por periodontites no metabolismo lipídico.

Czerniuk *et al*⁷⁶.(2006) avaliaram a influência da doença periodontal nas alterações de concentração de proteína C-reativa de alta sensibilidade em pacientes com síndrome coronariana aguda e coexistente na doença periodontal. No total de 50 pacientes hospitalizados, com idade menor que 60 anos, foram divididos em grupos de acordo com o grau da doença periodontal e perda de inserção óssea. Embora nenhuma diferença estatística significativa

de proteína C-reativa foi observada entre os grupos, os pacientes com doença periodontal menos avançada tiveram uma diminuição da resposta inflamatória monitorizada com concentração de proteína C-reativa de alta sensibilidade.

Ioannidou *et al*⁷⁷.(2006) realizaram uma revisão sistemática da literatura inglesa, baseada nas evidências de associação da doença periodontal com o alto risco de formação de placa aterosclerótica e os efeitos do tratamento periodontal nos níveis de proteína C-reativa na circulação sanguínea. Embora existam evidências que apontem os níveis séricos de proteína C-reativa estarem mais elevados em pacientes com periodontite crônica, investigações, ainda são necessárias para suportar o tratamento periodontal como principal controlador da inflamação sistêmica na população em geral.

5 - PROPOSIÇÃO

Em vista do exposto, o objetivo é avaliar a saúde bucal dos pacientes do serviço de cardiologia do Hospital Bom Jesus para diagnosticar e verificar se os pacientes apresentam algum grau de comprometimento dos tecidos periodontais e se potencialmente pode estar correlacionado como um possível fator de risco para doença aterosclerótica coronariana.

6 - MATERIAL E MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi desenvolvido no Hospital Bom Jesus com a permissão da Direção Clínica e Comissão de Ética do Hospital Bom Jesus e posteriormente submetido à aprovação do Comitê de Ética da Universidade Estadual de Ponta Grossa, com o parecer Nº 30/2007 e protocolo 04998/06 ao cumprimento dos princípios éticos contidos na declaração de Helsinki e a legislação específica do país. Todos os participantes da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

6.1. População estudada

Um total de 80 indivíduos, portadores ou não de doença aterosclerótica coronariana, foram avaliados. O estudo delineou as amostras em dois grupos baseado nos resultados de cateterismo: indivíduos com doença aterosclerótica coronariana e indivíduos sem doença aterosclerótica coronariana.

Os critérios de inclusão requeridos foram que toda a população alvo realizasse cateterismo e não apresentasse outras doenças sistêmicas associadas (por exemplo, renal, neoplasia, infecção) e não ter realizado nenhum tipo de tratamento periodontal nos últimos seis meses anteriores ao exame odontológico.

Os critérios de exclusão adotados eliminaram as pacientes gestantes, deficientes mentais e, cujas condições físicas impediriam o exame bucal satisfatório, tais como internados na Unidade de Tratamento Intensivo.

O grupo com doença aterosclerótica coronariana consistiu de 59 indivíduos (40 homens e 19 mulheres; média de idade 60.44 anos $\pm$ 9.79) que sofreram anginas ou infarto agudo do miocárdio, com diagnóstico confirmado por marcadores séricos do miocárdio, creatino quinase e sua isoforma MB (CK e CKMB), eletrocardiograma, características clínicas apresentadas e principalmente pelo exame de cateterismo que confirmou a presença de lesão aterosclerótica coronariana.

O grupo sem doença aterosclerótica coronariana foi formado por 21 indivíduos (10 homens e 11 mulheres; média de idade de 50.33 anos $\pm$ 9.95)

que apresentaram indicação para o exame de cateterismo, porém foi confirmado ausência de lesão aterosclerótica coronariana.

A técnica do cateterismo consistiu na punção da artéria femoral direita, introduzida um cateter com progressão até o ventrículo esquerdo e realizadas vídeos no ventrículo esquerdo e aorta. Cateterizadas seletivamente as artérias coronárias direita e esquerda e realizadas coronariografias nas diversas projeções.

6.2. Coleta de dados e variáveis

Todos os dados foram coletados pelo pesquisador, anotados em ficha clínica e os prontuários dos pacientes foram consultados.

As co-variáveis analisadas foram idade, sexo, tabagismo, definido como indivíduo fumante atual, etilismo, história familiar de doença coronariana, hipertensão arterial sistêmica (HAS), definida como pressão arterial igual ou superior a 139/89 mmHg; diabetes, definida como glicemia de jejum superior a 100 mg/dl, dosagem sérica de colesterol total (valor de referência até 200 mg/dl), lipoproteína de baixa densidade – LDL (valor de referência até 130 mg/dl), lipoproteína de alta densidade - HDL (valor de referência acima de 40 mg/dl para homens e acima de 50 para mulheres), triglicerídeos (valor de referência até 150 mg/dl; obesidade, considerada se índice de massa corporal – IMC ≥ 25 (IMC = $\text{Peso em Kg} / \text{A}^2$ em metros), proteína c reativa (PCR), creatino quinase (CK) e a creatino quinase do músculo cardíaco (CKMB), contagem de células brancas (leucograma) e vermelhas (eritrograma). Os exames de uréia e creatinina foram utilizados para avaliar a função renal. Todos os exames laboratoriais foram realizados pelo Laboratório Pontagrossense de Análises Clínicas.

6.3. Avaliação da cavidade oral

O pesquisador permaneceu durante o exame clínico periodontal devidamente paramentado com avental, máscara, óculos e luvas descartáveis,

sob iluminação direta e contou com o auxílio de espelho bucal, sonda milimetrada e evidenciador de placa.

Os parâmetros usados para doença da cavidade oral foram: números de bolsas periodontal com profundidade clínica de sondagem $\geq 5\text{mm}$ (NBP); número de sítios com perda de inserção clínica (NPIC); índice de sangramento gengival (IG); índice de placa (IP) e números de sítios com de exudato purulento das bolsas periodontais, presença de biofilme no dorso da língua (saburra), qualidade da higiene e saúde oral e história periodontal dos pacientes edêntulos.

Para avaliação da condição gengival (Loe e Silness⁷⁸, 1963) foram utilizadas as escalas:

- 0- Ausência de inflamação.
- 1- Suave inflamação (alteração desprezível de cor, textura, ausência de sangramento sob pressão).
- 2- Inflamação moderada (moderado avermelhamento, edema, hipertrofia, sangramento sob pressão).
- 3- Inflamação grave com tendência a sangramento espontâneo.

Para avaliação da placa bacteriana (Turesky⁷⁹, 1970) que enfatiza o acúmulo de placa nas proximais das margens gengivais, foram utilizadas as escalas:

- 0- Nenhuma placa bacteriana.
- 1- Pontos isolados ou faixa descontínua de placa.
- 2- Faixa de placa fina (até 1mm) e contínua na margem gengival.
- 3- Faixa maior que 1mm, mas cobrindo menos de 2/3 da superfície do dente.
- 4- Placa cobrindo mais de 1/3, porém menos de 2/3 da superfície do dente.
- 5- Placa cobrindo 2/3 ou mais da superfície do dente.

As bolsas periodontais foram mensuradas utilizando sonda milimetrada convencional, em ambas as arcadas, considerando-se todos os dentes em suas faces: méso-vestibular, vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, lingual e disto-lingual. A sondagem foi feita deslizando-se por estas

regiões com sonda paralela ao longo eixo do dente nas faces livres. As medidas registradas foram aquelas na qual a referência estivesse mais próxima, ou seja, sempre valor inteiro em milímetros. Os terceiros molares e raízes residuais não foram avaliados. O NPIC foi avaliado somando o valor da recessão gengival + profundidade de sondagem de bolsa periodontal.

6.4. Análises microbiológicas

Dezesseis amostras de exsudatos purulentos das bolsas periodontais foram coletados em caldo de tioglicolato e semeados em ágar sangue de carneiro, e incubados em CO₂ a 5% por 24-48 horas. Os antibiogramas foram realizados pela técnica de disco difusão segundo o Clinical and Laboratory Standards Institute⁸³ (CLSI)

6.4. Análises Estatísticas

Para as análises estatísticas foram usadas tabelas de contingência e porcentagem. Os dados foram analisados através do teste exato de Fisher, Qui-quadrado, Análise de Variância, teste de Tukey e teste *t student* independente ao nível de significância de 5%, utilizando programas Biostat 4.0, Graph-PAD e Excel 2007.

7 – RESULTADOS

A figura 3 ilustra as diferenças entre as imagens das cinecoronariografia da artéria coronária direita de pacientes com doença aterosclerótica coronariana e sem doença aterosclerótica coronariana.

Figura 3A: Imagem da artéria coronária D sem obstrução coronariana de um paciente sem doença aterosclerótica coronariana.

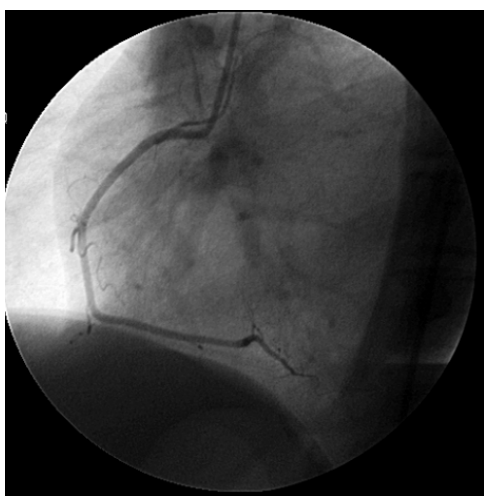
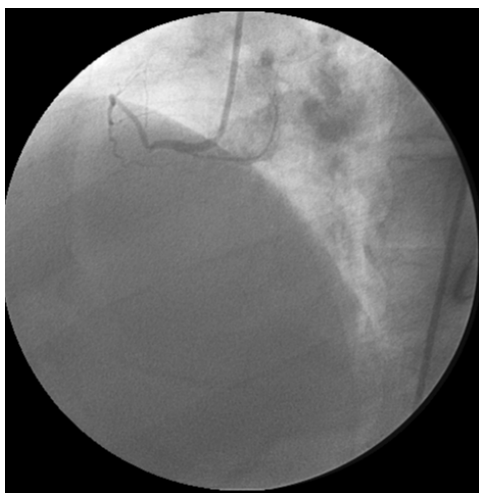


Figura 3B: Imagem da artéria coronária D com obstrução do vaso sanguíneo de um paciente com doença aterosclerótica coronariana



A figura 4 ilustra as diferenças entre as imagens das cinecoronariografia do tronco coronária esquerdo de pacientes com doença aterosclerótica coronariana e sem doença aterosclerótica coronariana.

Figura 4A: Imagem do tronco coronário E sem obstrução coronariana de um paciente sem doença aterosclerótica coronariana.



Figura 4B: Imagem do tronco coronário E com lesão acima de 50% do vaso sanguíneo de um paciente com doença aterosclerótica coronariana.



A tabela 1 apresenta os resultados da cinecoronariografia de pacientes com e sem doença aterosclerótica coronariana com dados estatísticos significativamente diferentes na categoria das lesões acima de 30% nas artérias coronária direita, descendente anterior e circunflexa. A tabela 2 avaliou a distribuição das frequências das lesões acima de 50% verificando-se que os resultados significantes foram os mesmos da tabela 1.

Observando a tabela 3, nota-se que as artérias descendente anterior e circunflexa em pacientes com aterosclerose coronariana (lesões acima de 50%) apresentaram maior porcentagem de pacientes com diagnóstico clínico de doença periodontal e história periodontal

TABELA 1 – Dados estatísticos (porcentagem e teste exato de Fisher da coronariografia) nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana, mostrando lesões acima de 30 por cento.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana (n59)	Sem Doença Aterosclerótica Coronariana (n21)	Valor de <i>p</i>
Coronária Direita			
Sem lesão	14(23.73%)	21(100%)	
Com Lesão > 30%	45(76.27%)	0	<0.0001
Tronco Coronária			
Esquerda			
Sem lesão	48(81.36%)	21(100%)	0.0584
Lesão > 30%	11(18.64%)	0	
Descendente anterior			
Sem lesão	5(8.47%)	21(100%)	
Lesão > 30%	54(91.53%)	0	<0.0001
Diagonalis	(n12)	(n4)	
Sem lesão	7(58.33%)	4(100%)	0.2445
Lesão > 30%	5(41.67%)	0	
Circunflexa			
Sem lesão	10(16.95%)	21(100%)	
Lesão > 30%	49(83.05%)	0	<0.0001

TABELA 2- Dados estatísticos em porcentagem e teste Qui-Quadrado da coronariografia nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana, mostrando lesões entre 30 a 50 por cento e acima de 50 por cento.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana (n59)	Sem Doença Aterosclerótica Coronariana (n21)	Valor de <i>p</i>
Coronária Direita			
Sem lesão	14(23.73%)	21(100%)	
30% ≤ Lesão ≤ 50%	19(32.20%)	0	<0.0001
Lesão > 50%	26(44.07%)	0	
Tronco Coronária			
Esquerda			
Sem lesão	48(81.36%)	21(100%)	0.1033
30% ≤ Lesão ≤ 50%	03(5.08%)	0	
Lesão > 50%	08(13.56%)	0	
Descendente anterior			
Sem lesão	05(8.47%)	21(100%)	<0.0001
30% ≤ Lesão ≤ 50%	14(23.73%)	0	
Lesão > 50%	40(67.80%)	0	
Diagonalis	(n12)	(n4)	
Sem lesão	7(58.33%)	4(100%)	
30% ≤ Lesão ≤ 50%	0	0	
Lesão > 50%	5(41.67%)	0	
Circunflexa			
Sem lesão	10(16.95%)	21(100%)	<0.0001
30% ≤ Lesão ≤ 50%	17(28.81%)	0	
Lesão > 50%	32(54.24%)	0	

TABELA 3 - Dados estatísticos em porcentagem e teste Qui-quadrado da coronariografia nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana, mostrando lesões entre 30 a 50 por cento e acima de 50 por cento e divididos em pacientes com/sem doença periodontal e história de doença periodontal.

Coronariografia	Com Doença Aterosclerótica Coronariana		Sem Doença Aterosclerótica Coronariana		Valor de <i>P</i>
	Com DP (36)	Sem DP (23)	Com DP (15)	Sem DP (06)	
Coronária Direita					
Sem lesão	11(30.56%)	3(13.04%)	15(100%)	6(100%)	
30% ≤ Lesão ≤ 50%	10(27.78%)	9(39.13%)	0	0	<0.0001
Lesão > 50%	15(41.67%)	11(47.83%)	0	0	
Tronco Coronária Esquerda					
Sem lesão	29(80.56%)	19(82.61%)	15(100%)	6(100%)	0.2764
30% ≤ Lesão ≤ 50%	2(5.56%)	3(13.04%)	0	0	
Lesão > 50%	5(13.89%)	1(4.35%)	0	0	
Descendente anterior					
Sem lesão	2(5.56%)	5(21.74%)	15(100%)	6(100%)	<0.0001
30% ≤ Lesão ≤ 50%	6(16.67%)	6(26.09%)	0	0	
Lesão > 50%	28(77.78%)	12(52.17%)	0	0	
Diagonalis					
Sem lesão	6(60%)	1(50%)	1(100%)	3(100%)	0.4750
30% ≤ Lesão ≤ 50%	0	0	0	0	
Lesão > 50%	4(40%)	1(50%)	0	0	
Circunflexa					
Sem lesão	5(13.89%)	5(21.74%)	15(100%)	6(100%)	<0.0001
30% ≤ Lesão ≤ 50%	9(25%)	8(34.78%)	0	0	
Lesão > 50%	22(61.11%)	10(43.48%)	0	0	

Dados da tabela 4 mostram que os pacientes com aterosclerose coronariana apresentaram maior idade, prevalência pelo sexo masculino e foi significativa (estatisticamente diferente) a história familiar de doença coronariana quando comparados os pacientes com ou sem doença aterosclerótica coronariana, demonstrando a predisposição genética como fator de risco. Outros fatores como tabagismo, etilismo, pressão arterial e índice de massa corporal não mostraram dados estatisticamente significantes.

TABELA 4 – Dados estatísticos biodemográficos e de fatores de risco em porcentagem, teste t de *Student* e teste exato de Fisher nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana (n59)	Sem Doença Aterosclerótica Coronariana (n21)	Valor de p
Idade	60.44±9.79	50.33±9.95	<0.0001
Sexo			
Masculino	40(67.80%)	10(47.62%)	0.1205
Feminino	19(32.20%)	11(52.38%)	
Tabagismo			
Fumante	20(33.90%)	7(33.33%)	0.6134
Ex Fumante	17(28.81%)	4(19.05%)	
Não Fumante	22(37.29%)	10(47.62%)	
Etilista			
Sim	14(23.73%)	4(19.05%)	0.7681
Não	45(76.27%)	17(80.95%)	
IMC (kg/m²)	27.02±4.43	28.27±6.54	0.3336
IMC ≥ 25 (kg/m²) < 25 (kg/m²)	40(67.80%) 19(32.20%)	13(61.90%) 8(38.10%)	0.7887
PA (mm/Hg)			
Sistólica	134.58±22.23	139.52±34.27	0.4544
Diastólica	85.76±13.03	86.19±17.46	0.9061
História Familiar de Doença Coronariana			
Sim	46(77.97%)	6(28.57%)	<0.0001
Não	13(22.03%)	15(71.43%)	

A tabela 5 demonstra valores médios de colesterol total, HDL e LDL sem diferenças estatísticas entre os grupos, porém os valores médios de glicemia e triglicerídeos foram acima dos valores de referências embora sem diferenças estatísticas entre os grupos de pacientes com ou sem doença aterosclerótica coronariana. Os valores médios de proteína C-reativa, CK e CKMB não apresentaram resultados estatisticamente diferentes. Os resultados de uréia e creatinina foram importantes para afirmar que os pacientes não apresentavam disfunção renal, o que poderia ocasionar uma alteração de pressão arterial.

TABELA 5 - Dados estatísticos em teste *t* de *Student* de exames sanguíneos nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana (n59)	Sem Doença Aterosclerótica Coronariana (n21)	Valor de <i>p</i>
Glicemia (mg/dl)	130.34±55.42	112.14±20.13	0.1467
Colesterol Total (mg/dl)	175.19±43.79	163.90±39.18	0.3008
HDL (mg/dl)	47.69±21.88	42.24±9.97	0.2755
LDL (mg/dl)	91.37±29.76	92.76±29.88	0.6548
Triglicerídeos (mg/dl)	176.03±102.07	158.71±57.26	0.4642
Proteína C Reativa (mg/dl)	0.73±1.38 n47	0.47±1.27 n14	0.5315
Proteína C Reativa Reagente ≥ 0.6 mg/dl	16(34.04%)	3(21.43%)	0.5164
Não reagente	31(65.96%)	11(78.57%)	
CK (u/L)	179.32±523.53 n41	135.96±233.70 n14	0.7665
CKMB (u/L)	61.54±108.30	27.11±41.64	0.1353
≥ 25	16(40%)	4(28.57%)	0.5326
≤ 25	24(60%)	10(71.43%)	
Uréia (mg/dl)	46.25±31.06	38.48±8.21	0.2627
Creatinina (mg/dl)	1.18±0.58	0.96±0.26	0.0981

Em relação à saúde bucal e periodontal dos pacientes, a tabela 6 detectou que o número de perdas dentárias ($p < 0.0001$) e pacientes com saburra foi significativamente diferente entre os grupos com ou sem doença aterosclerótica coronariana ($p = 0.0383$), salientando-se que os números de pacientes dentados e edêntulos não foi estatisticamente diferente ($p = 0.3095$). Além disso, a tabela mostra que o número de bolsas periodontais foi maior em pacientes com doença aterosclerótica coronariana ($p = 0.0002$) e o número de sítios com exsudato apresentou também uma tendência a ser maior no grupo dos pacientes com doença aterosclerótica coronariana ($p = 0.0883$).

TABELA 6 - Dados estatísticos em porcentagem, teste *t* de *Student* e teste exato de Fisher da saúde bucal e periodontal nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana (n59)	Sem Doença Aterosclerótica Coronariana (n21)	Valor de <i>p</i>
Pacientes Dentado Edêndulo	27(45.76%) 32(54.24%)	13(61.90%) 8(38.10%)	0.3095
Dentes presentes (faces) Presentes Ausentes	381(2286) 1271(7626)	193(1158) 395(2370)	<0.0001
IG	1.20±0.56	0.96±0.54	0.0927
IP	2.38±0.89	2.21±0.79	0.4418
NPB ≥ 5 mm < 5 mm	442(19.34%) 1844(80.66%)	164(14.16%) 994(85.84%)	0.0002
NPIC ≥ 6 mm < 6 mm	426(18.64%) 1860(81.36%)	189(16.32%) 969(83.68%)	0.1035
Número de pacientes com exsudato Positivo Negativo	12(20.34%) 47(79.66%)	4(19.05%) 17(80.95%)	1.000
Número de sítios com exsudato Positivo Negativo	72(3.15%) 2214(96.85%)	24(2.07%) 1134(97.93%)	0.0883
Pacientes com saúde e higiene oral Boa Ruim	24(40.68%) 35(59.32%)	13(61.90%) 8(38.10%)	0.1273

A tabela 7 descreve a relação da doença periodontal e os fatores de risco para doença coronariana. Dos fatores avaliados, a foco da atenção direciona para idade avançada ($p=0.022$) e história familiar de doença coronariana que se mostra estatisticamente diferente (0.0132). Houve uma tendência para o tabagismo associar-se a doença periodontal ($p=0.089$).

TABELA 7 - Dados estatísticos biodemográficos e de fatores de risco em porcentagem, teste *t* de *Student* e teste exato de Fisher nos pacientes com/sem doença periodontal e história de doença periodontal.

	Com Doença Periodontal (n42)	Sem Doença Periodontal (n38)	Valor de <i>p</i>
Idade	60.38±10.54	54.92±10.36	0.0222
Sexo			
Masculino	30(71.43%)	20(52.63%)	0.1071
Feminino	12(28.57%)	18(47.37%)	
Tabagismo			
Fumante	17(40.48%)	10(26.32%)	0.0899
Ex Fumante	13(30.95%)	8(21.05%)	
Não Fumante	12(28.57%)	20(52.63%)	
Etilista			
Sim	11(26.19%)	7(18.42%)	0.4357
Não	31(73.81%)	31(81.58%)	
IMC (kg/m²)	26.98±5.81	27.75±4.09	0.4993
IMC			
≥ 25 (kg/m ²)	26(61.90%)	26(68.42%)	0.6408
< 25 (kg/m ²)	16(38.10%)	12(31.58%)	
PA (mm/Hg)			
Sistólica	134.76±30.46	137.11±19.72	0.6867
Diastólica	83.81±15.77	88.16±12.05	0.1730
História Familiar de Doença Coronariana			
Sim	28(66.67%)	14(36.84%)	0.0132
Não	14(33.33%)	24(63.16%)	

Quando se comparam os grupos em uma distribuição dos pacientes com e sem doença periodontal (Tabela 8) verificamos que todos os parâmetros da cavidade oral foram estatisticamente diferentes entre os grupos, exceto os pacientes portadores de saburra ($p=0.6408$).

TABELA 8 - Dados estatísticos em porcentagem, teste *t* de *Student* e teste exato de Fisher da avaliação bucal nos pacientes com/sem doença periodontal.

	Com Doença Periodontal (n42)	Sem Doença Periodontal (n38)	Valor de <i>p</i>
Pacientes Dentado Edêndulo	26(61.90%) 16(38.10%)	14(36.84%) 24(63.16%)	0.0432
Dentes presentes (faces)			
Presentes	403(2418)(34.27%)	171(1026)(19.08%)	<0.0001
Ausentes	773 (4638)(65.73%)	725 (4350)(80.92%)	
IG	1.33±0.49 N26	0.74±0.47 n14	0.0007
IP	2.55±0.89 N26	1.90±0.61 n14	0.0197
NPB			
≥ 5 mm	606(25.06%)	0	<0.0001
< 5 mm	1812(74.94%)	1026(100%)	
NPIC			
≥ 6 mm	594(24.57%)	21(2.05%)	<0.0001
< 6 mm	1824(75.43%)	1005(97.95%)	
Número de pacientes com exsudato			
Positivo	16(38.10%)	0	<0.0001
Negativo	26(61.90%)	38(100%)	
Número de sítios com exsudato			
Positivo	96(3.97%)	0	<0.0001
Negativo	2322(96.03%)	1026(100%)	
Pacientes com saúde e higiene oral			
Boa	11(26.19%)	24(63.16%)	0.0014
Ruim	31(73.81%)	14(36.84%)	
Pacientes portadores de saburra			
Positiva	16(38.10%)	12(31.58%)	0.6408
Negativa	26(61.90%)	26(68.42%)	

Na Tabela 9, os valores dos exames complementares demonstraram que apenas os níveis de colesterol total foram mais elevados no grupo dos pacientes distribuídos em função da presença ou ausência de doença periodontal ($p=0.0352$).

TABELA 9 - Dados estatísticos em teste *t* de Student de exames sanguíneos nos pacientes com/sem doença periodontal e história de doença periodontal.

	Com Doença Periodontal (n42)	Sem Doença Periodontal (n38)	Valor de <i>p</i>
Glicemia (mg/dl)	129.50±55.54	121.21±41.43	0.4553
Colesterol Total (mg/dl)	181.74±46.42	161.71±35.85	0.0352
HDL (mg/dl)	44.02±13.74	48.74±24.41	0.2840
LDL (mg/dl)	95.48±31.87	87.61±26.71	0.2376
Triglicerídeos (mg/dl)	183.36±118.10	158.37±49.38	0.2294
Proteína C Reativa (mg/dl)	0.60±1.13 n37	0.78±1.65 n24	0.6146
Proteína C Reativa Reagente ≥ 0.6 mg/dl Não reagente	6(16.22%) 31(83.78%)	2(8.33%) 22(91.67%)	0.4621
CK (u/L)	176.89±574.04 n33	155.38±233.24 n22	0.8685
CKMB (u/L)	56.97±114.99 n34	45.22±53.41 n20	0.6695
≥ 25 ≤ 25	11(32.35%) 23(67.65%)	9(45%) 11(55%)	0.3834
Uréia (mg/dl)	46.60±31.40	41.58±21.63	0.4124
Creatinina (mg/dl)	1.13±0.67	1.12±0.32	0.9335

A distribuição da frequência dos 80 pacientes com ou sem doença aterosclerótica coronariana versus pacientes com ou sem doença periodontal foram tabulados na tabela 10. O teste exato de Fisher mostra um resultado altamente significativo quando se comparam os grupos ($p=0.0125$). A diferença entre as proporções foi de 0.2519 ou 25,19% (95% do intervalo de confiança da diferença: 0.05876 – 0.4450). O valor de Odds Ratio foi de 3.913 (95% do intervalo de confiança: 1.326 a 11.550). Isto significa que um paciente com doença periodontal tem aproximadamente 4x maior probabilidade de desenvolver doença coronariana.

TABELA 10 - Distribuição da frequência de pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana versus pacientes com/sem doença periodontal, baseado na porcentagem, teste exato de Fisher e *Odds Ratio**.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana (n59)	Sem Doença Aterosclerótica Coronariana (n21)
Com Doença Periodontal	36(85.71%)	6(14.29%)
Sem Doença Periodontal	23(60.53%)	15(39.47%)

* $p=0.0125$, teste exato de Fisher

Odds Ratio = 3.913

Quando as informações (dados biodemográficos, fatores de risco, exames sangüíneos e avaliação bucal) contidas nas tabelas 4, 5, 6, 7, 8 e 9 são agrupadas, obtêm-se dados para formular as tabelas 11, 12 e 13.

Os dados biodemográficos, como a idade, mantém-se estatisticamente diferentes quando comparados pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal versus pacientes com doença aterosclerótica coronariana com ou sem doença periodontal, respectivamente $p < 0.0001$ e $p < 0,005$ (Teste Anova, Tukey). Os grupos não mostraram diferenças estatísticas quando o critério foi os fatores de risco, exceto a história familiar de doença coronariana que se repete significativamente diferente ($p = 0.0104$), mostrando uma predisposição genética quando associada a doença periodontal (Tabela 11).

TABELA 11 - Dados estatísticos biodemográficos e de fatores de risco em porcentagem, teste Anova e Qui-quadrado nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana associado ou não a doença periodontal e história de doença periodontal.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana		Sem Doença Aterosclerótica Coronariana		Valor de <i>p</i>
	Com DP (n36)	Sem DP (n23)	Com DP (n6)	Sem DP (n15)	
Idade	61.75±10.57	58.39±8.23	52.17±5.81	49.60±11.28 ^a	0.0009
Sexo					
Masculino	26(72.22%)	14(60.87%)	4(66.67%)	6(40%)	0.1900
Feminino	10(27.78%)	9(39.13%)	2(33.33%)	9(60%)	
Tabagismo					
Fumante	15(41.67%)	5(21.74%)	2(33.33%)	5(33.33%)	0.4339
Ex Fumante	11(30.56%)	6(26.09%)	2(33.33%)	2(13.33%)	
Não Fumante	10(27.78%)	12(52.17%)	2(33.33%)	8(53.33%)	
Etilista					
Sim	8(22.22%)	6(26.09%)	3(50%)	1(6.67%)	0.1770
Não	28(77.78%)	17(73.91%)	3(50%)	14(93.33%)	
IMC (kg/m²)	26.73±4.80 n36	27.47±3.83 n23	28.48±10.61 N6	28.19±4.56 n15	0.7434
IMC					
≥ 25 (kg/m²)	24(66.67%)	16(69.57%)	2(33.33%)	11(73.33%)	0.3394
< 25 (kg/m²)	12(33.33%)	7(30.43%)	4(66.67%)	4(26.67%)	
PA (mm/Hg)					
Sistólica	132.78±24.21	137.39±18.88	146.67±57.50	136.67±21.60	0.6530
Diastólica	85±13.63	86.96±12.22	76.67±25.82	90.00±11.95	0.2581
História Familiar de Doença Coronariana					
Sim	26(72.22%)	10(43.48%)	2(33.33%)	4(26.67%)	0.0104
Não	10(27.78%)	13(56.52%)	4(66.67%)	11(73.33%)	

a- p<0.0001 verus com doença aterosclerótica e com doença periodontal (teste Anova – Tukey)
p<0,05 versus com doença aterosclerótica e com doença periodontal (teste Anova – Tukey)

Na tabela 12, os valores médios de glicemia e triglicerídeos dos pacientes com doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal apresentaram-se maiores e acima do valor de referência após o agrupamento da tabela 5 e 8, porém não demonstraram valores estatísticos significativamente diferentes, embora indiquem uma tendência a associação entre disfunção endócrina, triglicerídeos e doença periodontal nos pacientes portadores de doenças ateroscleróticas. Comparando os pacientes com doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal versus os pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal, os valores dos níveis de colesterol apresentaram-se mais elevados para os pacientes com doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal. Estes valores demonstraram ser estatisticamente diferentes ($p=0.0389$, Teste *t* de *Student*).

TABELA 12 - Dados estatísticos em teste Anova de exames sangüíneos nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana associada ou não a doença periodontal.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana		Sem Doença Aterosclerótica Coronariana		Valor de <i>p</i>
	Com DP (n36)	Sem DP (n23)	Com DP (n6)	Sem DP (n15)	
Glicemia (mg/dl)	132.06±59.66 n36	127.65±49.20 n23	114.17±6.82	111.33±23.66	0.5309
Colesterol Total (mg/dl)	181.22±44.28 ^a	165.74±42.23	184.83±62.67	155.53±22.97	0.1756
HDL (mg/dl)	44.03±14.70	53.43±29.37	44.00±5.97	41.53±11.29	0.2122
LDL (mg/dl)	93.53±28.53	88.00±31.95	107.17±49.37	87.00±16.75	0.4804
Triglicerídeos (mg/dl)	186.28±124.30	160.00±49.46	165.83±76.01	155.87±50.88	0.6385
Proteína C Reativa (mg/dl)	0.66±1.20 n32	0.88±1.73 n15	0.24±0.33 n5	0.60±1.59 n9	0.8328
Proteína C Reativa Reagente ≥ 0.6 mg/dl Não reagente	4(12.5%)	1(6.67%)	2(40%)	1(12.5%)	0.2884
	28(87.5%)	14(93.33%)	3(60%)	8(87.5%)	
CK (u/L)	194.79±635.17 n27	149.49±187.05 n14	96.33±38.27 n6	165.69±313.10 n8	0.9704
CKMB (u/L)	67.30±124.58	48.11±56.66	8.75±8.45	40.88±51.61	0.5645
≥ 25	10(35.71%)	6(50%)	1(16.67%)	3(37.5%)	0.5820
≤ 25	18(64.29%)	6(50%)	5(83.33%)	5(62.5%)	
Uréia (mg/dl)	47.31±33.83	44.61±26.79	42.33±6.62	36.93±8.39	0.8260
Creatinina (mg/dl)	1.18±0.70	1.19±0.35	0.87±0.37	1.00±0.21	0.5404

^a*p*=0.0389 versus pacientes sem doença aterosclerótica e sem doença periodontal (teste *t Student*)

Os resultados da tabela 13 mostraram que a associação da doença periodontal e doença aterosclerótica coronariana ficaram evidentes em quantidade de números de bolsas periodontal com profundidade clínica de sondagem $\geq 5\text{mm}$ (<0.0001), números de sítios com perda de inserção clínica $\geq 6\text{mm}$ (<0.0001), números de sítios com exsudato purulento das bolsas periodontais (<0.0001) e qualidade de higiene e saúde oral ($p=0.0237$). Já os índices gengivais apresentaram uma tendência maior para os pacientes com doença aterosclerótica, demonstrando maior inflamação gengival ($p=0.0072$). Na análise estatística de Anova-Tukey, os IG foram estatisticamente significantes quando comparados os pacientes com doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal versus pacientes sem doença aterosclerótica e sem doença periodontal ($p<0.05$), e versus pacientes com doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal ($p<0.05$).

TABELA 13- Dados estatísticos (porcentagem, Anova, teste de Tukey e Qui-Quadrado) da avaliação bucal nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana associada ou não a doença periodontal.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana		Sem Doença Aterosclerótica Coronariana		Valor de p
	Com DP (n36)	Sem DP (n23)	Com DP (n6)	Sem DP (n15)	
Pacientes					
Dentado	22(61.11%)	5(21.74%)	4(66.67%)	9(60%)	0.0155
Edêndulo	14(38.89%)	18(78.26%)	2(33.33%)	6(40%)	
Dentes (faces)					
Presentes	325(1950)	56(336)	78(468)	115(690)	<0.0001
Ausentes	683 (4098)	588 (3528)	9 (540)	305 (1830)	
IG	1.34±0.50 ^a n22	0.60±0.43 n5	1.31±0.53 n4	0.81±0.49 n9	0.0072
IP	2.51±0.93 n22	1.79±0.34 n5	2.79±0.67 n4	1.95±0.73 n9	0.1127
NPB					
≥ 5 mm	442(22.67%)	0	164(35.04%)	0	< 0.0001
< 5 mm	1508(77.33%)	336(100%)	304(64.96%)	690(100%)	
NPIC					
≥ 6 mm	426(21.85%)	0	168(35.90%)	21(3.04%)	<0.0001
< 6 mm	1524(78.15%)	336(100%)	300(64.10%)	669(96.96%)	
Número de pacientes com exsudato					
Positivo	12(33.33%)	0	4(66.67%)	0	<0.0001
Negativo	24(66.67%)	23(100%)	2(33.33%)	15(100%)	
Número de sítios com exsudato					
Positivo	72(3.69%)	0	24(5.13%)	0	<0.0001
Negativo	1878(96.31%)	336(100%)	444(94.87%)	690(100%)	
Pacientes com saúde e higiene oral					
Boa	10(27.78%)	14(60.87%)	3(50%)	10(66.67%)	0.0237
Ruim	26(72.22%)	9(39.13%)	3(50%)	5(33.33%)	
Pacientes portadores de saburra					
Positiva	18(50%)	9(39.13%)	1(16.67%)	3(20%)	0.1463
Negativa	18(50%)	14(60.87%)	5(83.33%)	12(80%)	

a- p<0.05 versus pacientes com doença aterosclerótica e sem doença periodontal.
p<0.05 versus pacientes sem doença aterosclerótica e sem doença periodontal.

Os eritogramas foram representados na tabela 14 e não demonstraram dados estatísticos que se diferenciam os grupos.

TABELA 14- Dados estatísticos (teste Anova) do eritograma nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana associado ou não a doença periodontal e história de doença periodontal.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana		Sem Doença aterosclerótica Coronariana		Valor de <i>p</i>
	Com DP (36)	Sem DP (23)	Com DP (06)	Sem DP (15)	
Hemácias (milhões/ uL)	4.32±0.59	4.44±0.81	4.65±0.80	4.46±0.69	0.6959
Hemoglobina (g/dL)	12.94±1.76	13.39±2.37	13.35±1.36	13.01±1.92	0.8334
Hematócrito (%)	37.93±5.21	39.05±6.81	39.82±4.92	38.23±5.60	0.8250
Volume Globular Média (fL)	88.09±4.41	88.50±3.61	86.30±7.03	86.14±4.49	0.3312
Hemácia Globular Média (pg)	30.23±1.95	30.30±1.35	29.07±3.06	29.22±1.98	0.1783
Concentração Hemoglobina Média (%)	34.24±0.93	34.24±0.64	34.02±0.68	34.08±0.73	0.8547

Já os leucogramas, representados pela tabela 15, mostraram dados representativos. Os pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal apresentaram valores para leucócitos diferentes ($p=0.0598$), demonstrando uma tendência a neutropenia associado à doença periodontal.

TABELA 15 - Dados estatísticos (teste Anova) do leucograma nos pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana associado ou não a doença periodontal e história de doença periodontal.

	Com Doença Aterosclerótica Coronariana		Sem Doença aterosclerótica Coronariana		Valor p
	Com DP (36)	Sem DP (23)	Com DP (06)	Sem DP (15)	
Leucócitos (uL)	8602.2±3797.9	8206.9±2133.3	6195.0±1698.9 ^a	8879.3±3070.5	0.3253
Eosinófilos (uL)	219.69±431.87	267.87±407.79	329.67±272.26	87.27±112.89	0.4371
Basófilos (uL)	11.00±28.12	21.39±47.65	0.0	20.47±37.48	0.4642
Linfócitos (uL)	1845.1±871.5 ^b	927.0±923.2 ^c	1775.1±788.1	1598.9±843.4	0.0021
Linfócitos Atípicos (uL)	8.97±36.19	12.96±62.14	0.0	18.93±40.91	0.8168
Monócitos (uL)	502.11±267.71	454.26±238.82	371.3±209.7	472.5±329.4	0.7087
Mielócitos (uL)	13.33±80.00	0.0	0.0	0.0	0.7549
Metamielócitos (uL)	40.00±240.00	0.0	0.0	0.0	0.7547
Bastonetes (uL)	403.4±1417.6	184.87±123.98	156.50±86.16	273.87±362.55	0.8343
Segmentados (uL)	5768.3±2735.8 ^d	5338.7±2039.2	3564.1±981.6 ^e	5826.4±2302.3	0.1970
Neutrófilos (uL)	6234.5±3810.9	5523.3±2125.9	3720.6±1000.4 ^f	6149.6±2531.5	0.2779

a- $p=0.0598$ versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal (teste t de Student)

b- $p<0.01$ versus pacientes com doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal (teste Anova-Tukey)

c- $p=0.0295$ versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal (teste t de Student)

d- $p=0.06$ versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal (teste t de Student)

e- $p=0.0332$ versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal (teste t de Student).

f- $p=0.03063$ versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal (teste t de Student).

Os pacientes com doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal versus pacientes com doença aterosclerótica coronariana sem doença periodontal apresentaram valores para linfócitos diferentes ($p < 0.01$, Tukey), sugerindo uma atividade linfocitária maior em pacientes com doença aterosclerótica e com doença periodontal.

Os pacientes com doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal também apresentaram valores diferentes de linfócitos ($p = 0.0295$, *Student*), observando-se contrariamente neste caso uma atividade linfocitária menor em pacientes com doença aterosclerótica e sem doença periodontal.

Os pacientes com doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal apresentaram número de leucócitos segmentados diferente ($p = 0.06$, *Student*), havendo uma tendência dos leucócitos segmentados aumentar nas doenças ateroscleróticas associada a doença periodontal.

Os pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal apresentaram uma diminuição dos leucócitos segmentados ($p = 0.0332$, *Student*).

Os pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal versus pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal apresentaram também uma diminuição dos níveis de neutrófilos ($p = 0.0363$, *Student*).

Os *Streptococcus grupo viridans* foram recuperados em 62,5% das amostras sendo caracterizados microbiologicamente por apresentarem hemólise do tipo alfa em ágar sangue. *Staphylococcus* coagulase negativa foram recuperados em 31,2% das amostras (Tabela 16).

TABELA 16 - Resultados microbiológicos e dados em porcentagem de amostras isoladas de exsudato purulento de sítios periodontais infectados de pacientes com/sem doença aterosclerótica coronariana.

Espécies isoladas	Com Doença aterosclerótica coronariana	Sem Doença aterosclerótica coronariana	n
<i>Streptococcus do grupo viridans</i>	7 (43.75%)	3 (18.75%)	10
<i>Staphyococcus sp</i>	4 (25%)	0	4
Negativo	1 (6.25%)	1 (6.25%)	2
Total			16

8-DISCUSSÃO

Nos ambulatórios hospitalares há pessoas com queixas de dor torácica inespecífica, mas que precisam ser avaliados para se eliminar ou diagnosticar a hipótese de doença coronária. Nos sinais e sintomas clínicos da doença, há situações onde se faz necessário conhecer o padrão arterial coronário e a função ventricular, para se concluir uma estratégia terapêutica. Nestes casos, está indicada a cinecoronariografia (Solimene e Ramires³², 2003). Portanto, é imprescindível o critério da cinecoronariografia para se avaliar um grupo de paciente com ou sem aterosclerose.

O cateterismo foi um critério adotado neste trabalho, porque segundo Accarini e Godoy⁴⁷ (2006) a cinecoronariografia esclarece o diagnóstico de evento coronariano ou estratificação de risco podendo avaliar a presença ou não de coronariopatia obstrutiva de grau importante.

Os trabalhos apresentados por DeStefano *et al*³⁴. (1993), Joshipura *et al*³⁶. (1996), Abou-Raya *et al*³⁸. (2002), Egoshi e Saba-Chujfi⁴¹(2003), Rodrigues *et al*⁴². (2003), Tuominen *et al*⁴⁰. (2003), Buhlin *et al*⁴³. (2005), Ylostalo *et al*⁴⁶. (2006) foram pesquisas que avaliaram a doença periodontal somente em pacientes com doença coronariana comprovadas ou não pela cinecoronariografia. Já os estudos de Katz *et al*³⁷. (2001), Mattila *et al*³³ (1989), López *et al*³⁹ (2002), Cueto *et al*⁴⁴, (2005) foram estudos casos controle, na qual o grupo controle, os pacientes não realizaram cinecoronariografia. Somente o estudo de Accarini e Godoy⁴⁷ (2006) utilizou o critério da cinecoronariografia para classificação dos grupos.

A patogênese da doença periodontal é um processo infeccioso crônico (Beck *et al*¹, 1999) que causa a destruição inflamatória das estruturas de sustentação do dente como resultado da ação ineficaz do sistema de defesa do hospedeiro em resposta ao acúmulo de biofilme dentário (Graves¹⁶, 2000). Este dano provoca a uma resposta inflamatória que libera mediadores inflamatórios com atividade destrutiva como a IL-1 β , TNF- α , PGE₂ e MMPs (Page¹⁴, 1998).

A periodontite é bastante prevalente em adultos humanos e permanece como uma doença crônica mais comum na espécie humana (Scannapieco *et al*¹³, 1998) com parâmetros de risco definidos que podem contribuir para a morbidade da população em relação à perda total dos elementos dentários e diminuição da função mastigatória. Claramente, a periodontite é uma doença significativa, pois causa a perda dos órgãos dentários (Kinane²⁰, 2006).

Segundo Lindhe *et al*⁹ (1999) os fatores de risco para doença periodontal encontra-se idade (indivíduos adultos), disposição genética, sexo masculino, baixo nível socioeconômico, tabagismo, diabetes melitos. Quando a doença periodontal foi avaliada na tabela 7, o fator idade avançada foi estatisticamente significativa ocorrendo em pacientes com doença periodontal ($p=0.0222$). O tabagismo foi uma tendência para os pacientes com doença periodontal ($p=0.0899$). Descrito na tabela 8, tantos os indivíduos com ou sem doença periodontal apresentaram os valores glicêmicos acima do valor de referência e não apresentaram diferenças significantes ($p=0.4553$).

As bactérias são os principais causadores da doença periodontal e se destacam os seguintes microorganismos gram-negativos e anaeróbios: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteróides forsythus* (*Tannerella forsythia*) e *Treponema denticola* (Genco¹¹, 1996, Paster *et al*¹⁹, 2006, Socransky¹², 1998, Tanner *et al*²¹, 2006). Estes microorganismos colonizam os sítios subgengivais e organizam o biofilme dentário, que é resistente às respostas do hospedeiro e ao uso local ou sistêmico de antimicrobianos e antibióticos (Overman¹⁷, 2000) e invadem os tecidos periodontais (Page¹⁴, 1998).

Neste estudo, a doença periodontal apresentou parâmetros clínicos importantes, estatisticamente significativos (Tabela 9), quando comparado com o grupo sem doença periodontal, tal como números de bolsas periodontais com profundidade clínica de sondagem $\geq 5\text{mm}$, número de sítios com perda de inserção clínica $\geq 6\text{mm}$ e números de sítios com exsudato purulento das bolsas periodontais e em relação ao índice gengival existe uma maior tendência para os pacientes com doença periodontal o que foi confirmado na

estatística ($p=0.0007$). Portanto, a principal causa da perda dentária na idade avançada é a periodontite. Outro parâmetro observado pelos estudos de Socransky e Haffajee¹⁸ (2005) e Abou-Raya *et al*³⁸ (2002) é a imagem radiográfica, que mostra a perda de suporte ósseo alveolar o qual não foi possível realizar neste estudo.

O principal processo etiopatogênico da doença coronariana é a aterosclerose e suas conseqüências são a obstrução das artérias coronárias epicárdicas, alteração da agregabilidade plaquetária, trombose e espasmo. Esta doença tem caráter evolutivo, podendo progredir até a oclusão da luz da artéria coronária e risco de instabilização das placas ateroscleróticas, levando a eventos agudos como angina pectoris instável e o IAM (Stary²⁵ 1995 e Ramires *et al*²², 2003). Relacionados a estas ocorrências agudas, temos também níveis aumentados de proteína de fase aguda como TNF- α , interleucinas (Pasceri *et al*⁶⁵, 2000), proteína C-reativa (Santos *et al*⁶⁶, 2003, Libby *et al*³¹, 2002) e níveis séricos enzimáticos CK e CKMB (Huggon *et al*³⁰, 2001).

A aterosclerose se desenvolve como resposta a uma injúria e que é primariamente um processo inflamatório crônico na qual uma infecção pode atuar como mais um fator de risco para perpetuar a inflamação. O processo envolvido está estritamente relacionado a mecanismos normais de proteção associados à inflamação e reparo, mas o dano pertinente resulta numa resposta crônica no endotélio arterial (Ross²⁴, 1993).

Os fatores de risco clássicos de aterosclerose compreendem gênero masculino, idade avançada, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes melito, hipercolesterolemia (Hennekens⁴, 1998). Outros fatores de risco são suscetibilidade genética individual, sedentarismo, obesidade (Luz e Favarato²⁹, 1999), estresse, homocisteína, proteína C-reativa. (Oparil e Oberman²⁸, 1999) e triglicerídeos (Jeppensen *et al*²⁷, 1998).

Neste estudo os fatores de riscos que se destacaram estatisticamente foram a idade ($p<0.001$) e história familiar de doença coronariana ($p<0.0001$) por apresentar-se estatisticamente diferente entre os grupos de pacientes com

ou sem doença aterosclerótica coronariana (Tabela 4). Outros fatores como sexo, tabagismo, etilismo, índice de massa corporal, pressão arterial e valores glicêmicos não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos. Os valores glicêmicos dos pacientes com doença aterosclerótica foram mais elevados (Tabela 4) e, também, o mesmo resultado foram encontrados quando agrupados os pacientes com ou sem doença periodontal (Tabela 11). Outros fatores como sexo, tabagismo, etilismo, índice de massa corporal, pressão arterial e valores glicêmicos não apresentaram diferenças estatísticas. Os valores glicêmicos dos pacientes com doença aterosclerótica foram mais elevados (Tabela 5). Bio⁵ (2005) encontrou uma associação significativa nos seguintes fatores em comum entre periodontite e IAM: etilismo, tabagismo e diabetes melito.

A coexistência da doença periodontal como fator de risco para doença aterosclerótica coronariana e suas manifestações clínicas foram focos de vários estudos. Os resultados destes estudos mostraram que a associação entre doença periodontal e eventos ateroscleróticos coronarianos foram bastante significativos (Mattila *et al*³³, 1989, Mattila *et al*³⁵, 1995, Joshipura *et al*³⁶, 1996, Katz *et al*³⁷, 2001, López *et al*³⁹, 2002, Tuominen *et al*⁴⁰, 2003, Egoshi e Saba-Chujfi⁴¹, 2003, Rodrigues *et al*⁴², 2003, Bio⁰⁵, 2005, Buhlin *et al*⁴³, 2005, Cueto *et al*⁴⁴, 2005, Saba-Chujfi *et al*⁴⁵, 2007, Ylostalo *et al*⁴⁶, 2006).

Nesta pesquisa, de um total de 59 pacientes com doença aterosclerótica coronariana, 32 indivíduos eram edêntulos o que representou 54.24% da amostra (Tabela 6). Destes, 43,75% relataram terem perdidos os dentes por motivo de doença periodontal, descrevendo seus sinais, sintomas e a progressão da periodontite. A perda dentária é uma seqüela da doença periodontal e que em indivíduos edêntulos a história prévia de doença periodontal justifica a perda do dente. A perda dentária pode estar associada ao aumento do risco de doença aterosclerótica coronária, principalmente entre os indivíduos com história prévia de doença periodontal (Joshipura *et al*³⁶, 1996).

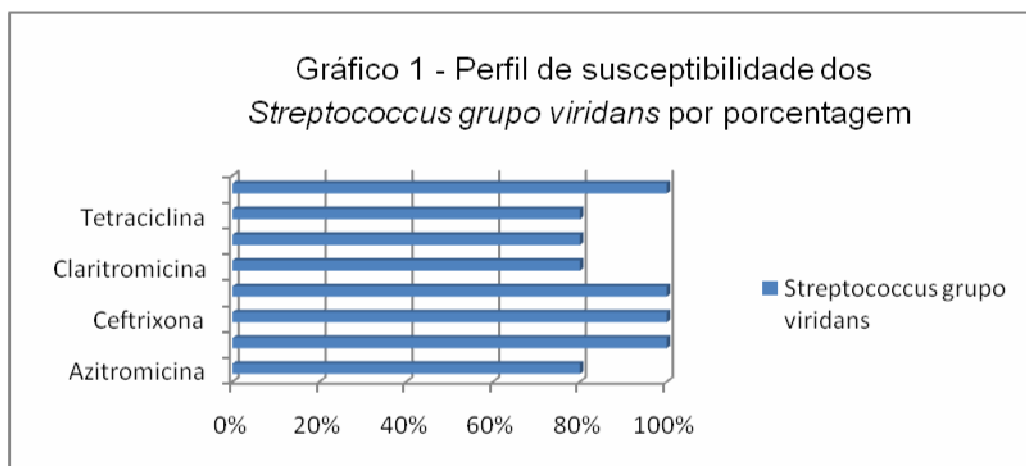
Quando os pacientes, com ou sem doença aterosclerótica coronária, foram agrupados com os pacientes com ou sem doença periodontal, a

presença de doença aterosclerótica coronariana teve associação significativa com a doença periodontal (Tabela 13). Ao analisar os parâmetros da cavidade oral tais como índice gengival, números de bolsas periodontal com profundidade clínica de sondagem $\geq 5\text{mm}$, número de sítios com perda de inserção clínica $\geq 6\text{mm}$ e números de sítios com exsudato purulento das bolsas periodontais mostraram ser estatisticamente diferentes ($p < 0.0001$) explicando associação entre as doenças.

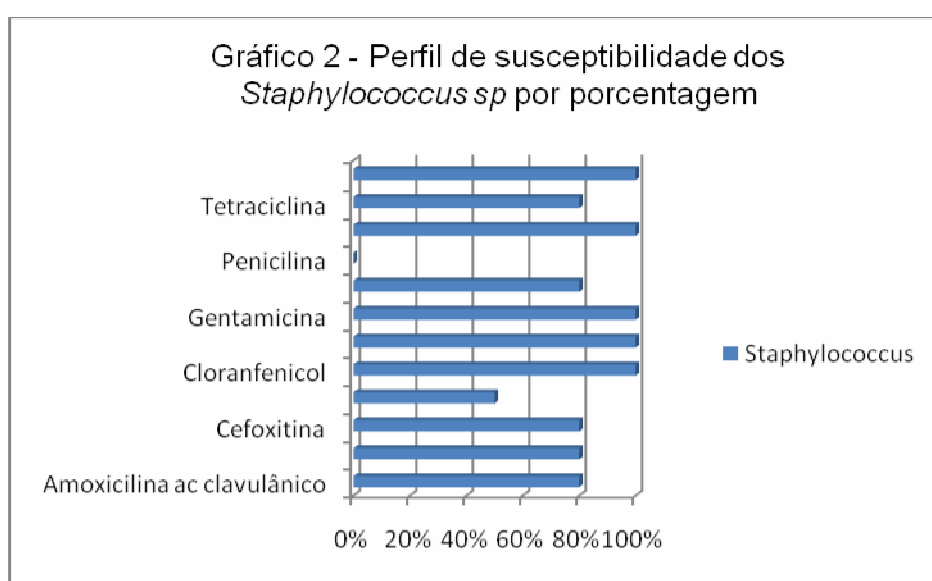
A justificativa que envolve a doença periodontal e a doença aterosclerótica coronariana é a possibilidade de bactérias periodontopatogênicas disseminarem para corrente sangüínea através de constante bacteremia (Engebretson *et al*², 1999) e assim induzir uma resposta inflamatória crônica nos vasos coronarianos. Evidências apontam a ação do *Porphyromonas gingivalis* que se mostrou capaz de invadir células endoteliais e musculares lisas da artéria coronária humana *in vitro* (Chun *et al*⁵⁷, 2005) e a capacidade de estimular a formação de células espumosas em partes pela agregação do LDL (Miyakawa *et al*⁵⁵, 2004).

Os patógenos subgengival das bolsas periodontais de pacientes com diagnóstico de síndrome aguda coronariana foram isoladas tal como *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus anginosus*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* e *Porphyromona gingivalis* (Renvert *et al*⁶⁰, 2006). Em nosso estudo, *Streptococcus* do grupo *viridans* foram recuperados em 10 amostras (62,5%) coletados de exsudato purulento de bolsas periodontais, sendo que 7 (43.75%) amostras eram de pacientes com doença aterosclerótica coronariana (Tabela 16). O importância do papel dos *Streptococcus* está no fenótipo Agg⁺ (positivo para proteína associada a agregação plaquetária) que lhe conferem a características de induzir agregação plaquetária (Herzberg *et al*⁵⁸, 2005), podendo contribuir diretamente para trombose, oclusão da artéria coronária e conseqüentemente desenvolver infarto agudo do miocárdio (Ramires *et al*²², 2003) quando disseminado na corrente sangüínea. Os antibiogramas foram realizados pela técnica de disco difusão *Clinical and Laboratory Standards Institute*⁸³ (CLSI). O perfil de susceptibilidade para os *Streptococcus* do grupo *viridans* mostrou alta

susceptibilidade de 100% para os antimicrobianos cefepima, ceftriaxona, vancomicina e cloranfenicol e moderada susceptibilidade de 80% para os antimicrobianos eritromicina, claritromicina, azitromicina e tetraciclina (Gráfico 1).



Para os *Staphylococcus* coagulase negativa alta susceptibilidade de 100% foi observada para vancomicina, gentamicina, gatifloxacina, rifampicina e cloranfenicol, moderada susceptibilidade de 80% para oxacilina, ceftiofina, cefazolina, amoxicilina-ácido clavulânico e tetraciclina, baixa susceptibilidade de 40% para eritromicina e clindamicina. Todas as cepas de *Staphylococcus* isoladas foram resistentes para a penicilina (Gráfico 2).



Com base no perfil de susceptibilidade dos microrganismos isolados da secreção periodontal concluiu-se que antimicrobianos do grupo dos macrolídeos (eritromicina, azitromicina, claritromicina), clindamicina e penicilina seriam os menos indicados para um possível uso profilático nos pacientes antes de uma eventual cirurgia.

Algumas dessas bactérias periodontopatogências têm sido associadas a placas ateroscleróticas como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Padilha *et al*⁵⁹, 2006) e *Porphyromonas gingivalis* (Chiu⁴⁹ 1999, Stelzel *et al*⁵³, 2002). Além destes, também *Bacteróides forsythus* (Haraszthy *et al*⁵⁰, 2000), Prevotella intermédia (Taylor-Robinson *et al*⁵¹, 2002) e nos cateteres-balões de angioplastias como *P. gingivalis* e *T. forsythia* (Dias⁵², 2002). Estes estudos fortalecem a hipótese de que bactérias periodontopatogências se deslocam dos sítios periodontais, por bacteremia (Engebretson *et al*², 1999), até as placas ateromatosas. Porém, Cairo *et al*⁵⁶, 2004, contrariando os trabalhos, não identificou as bactérias periodontopatogências em ateromas e afirma que as infecções bacterianas crônicas de origem dentária associadas a aterosclerose e doença aterosclerótica coronária ainda permanecem de forma controversa.

Outro dado interessante diz respeito ao colesterol total das amostras dos pacientes com doença aterosclerótica coronariana obtida neste estudo (n=59). Observe que os grupos foram agrupados tentando-se minimizar as variáveis entre eles, assim, entre os grupos em muitas variáveis não foram estatisticamente diferentes (Tabela 5). O valor do colesterol total de pacientes com doença aterosclerótica coronariana apresenta uma média e desvio padrão de 175.19±43.79 estando dentro do limite de referência. Então, foi investigado, se ocorreria uma diferença estatística comparando os pacientes com doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal, contra os pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e sem doença periodontal conforme a tabela 12. Os valores dos níveis de colesterol apresentaram mais elevados para os pacientes com doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal, sendo estes valores estatisticamente significantes (p=0.0384); porém não ocorreu a hipercolesterolemia o qual a geração de níveis

sorológicos elevados de colesterol é uma possível ligação entre inflamação periodontal crônica e aterosclerose (Katz *et al*³⁷, 2001). Estes valores, apesar de serem controlados, podem ser relevantes em pacientes que apresentaram diabetes melitos, nas quais os valores glicêmicos foram superiores no grupo de pacientes com doença aterosclerótica e com doença periodontal (Tabela 12). Os resultados sugeriram que a doença periodontal poderia influenciar no metabolismo lipídico, pois a tabela 8 o colesterol total de pacientes com doença periodontal foi significativamente diferente ($p=0.0352$).

Os resultados da cinecoronariografia de pacientes com ou sem doença aterosclerótica coronariana mostraram dados estatísticos significativamente diferentes, destacando as artérias coronária direita, descendente anterior e circunflexa em pacientes com aterosclerose coronariana com lesões acima de 50%, pois os indivíduos apresentaram maior porcentagem de pacientes com diagnóstico clínico de doença periodontal e história periodontal (Tabela 3). De acordo com Accarini e Godoy⁴⁷ (2006), dos 325 pacientes, 91 (28%) apresentaram artérias coronarianas insentas de obstrução ou com obstruções discretas, havendo obstruções importantes nos 72% restantes. O teste exato de Fisher mostrou valor de $p = 0.0245$ e *OddS Ratio* = 2.571 (IC 95% 1.192 a 5.547) ou seja constatou-se 2,5 vezes maior possibilidade de presença de doença periodontal no grupo com síndrome coronariana aguda e coronariopatia obstrutiva significativa.

Os dados estatísticos de nossa pesquisa mostram valor de $p = 0.0125$ e *OddS Ratio* de 3.913 (IC 95% 1.326 a 11.550), ou seja, um paciente com doença periodontal tem chance 4x maior de ter problemas coronarianos (Tabela 10) e que os pacientes com doença aterosclerótica coronariana apresentaram os piores quadros de saúde oral ($p=0.0237$) quando comparados com outros grupos (Tabela 13).

Vários estudos indicam que existe um risco aumentado do desenvolvimento de doença aterosclerótica coronária e IAM entre os indivíduos com periodontite (Deliargyris *et al*⁷⁰, 2004). Segundo DeStefano *et al*³⁴, 1993, indivíduos com periodontite tinham 25% de risco aumentado de doença

coronariana e que em homens com menos de 50 anos de idade a doença periodontal foi o mais forte fator de risco.

A doença periodontal é uma infecção que pode aumentar a produção de marcadores inflamatórios e fatores de coagulação sanguínea como a proteína C-reativa (Slade *et al*⁶⁷, 2003) e o fibrinogênio (De Nardim⁰³, 2001) que podem aumentar a agregação plaquetária, contribuindo para aterosclerose, trombose e IAM. A infecção ainda pode reduzir a tolerância a glicose e conduzir a um perfil lipídico aterogênico no soro (Craig *et al*⁶⁸, 2003). Para Santos *et al*⁶⁶, 2003 a PCR constitui-se em um importante marcador de inflamação vascular subclínica crônica (inflamação de baixo grau) e de risco cardiovascular, apresentando valor preditivo positivo, adicional às dosagens de lipídeos plasmáticos e presença de outros fatores de risco bem estabelecidos.

Segundo Loos *et al*⁶⁴, 1998, os pacientes com periodontite avançada mostraram níveis médios de proteína C-reativa maiores do que os pacientes com periodontite suave. D' Aiuto *et al*⁷⁴ (2006) obtiveram redução significativa nos níveis da proteína C-reativa após o tratamento não cirúrgico de periodontite generalizada avançada em indivíduos sistemicamente saudáveis. Contrariando a estes, os trabalhos de Ide *et al*⁶⁹ (2003) e Yamazaki *et al*⁶ (2005) não alcançaram mudanças estatisticamente significantes nos níveis deste marcador sistêmico após o tratamento periodontal. Segundo Ioannidou *et al*⁷⁶ (2006) embora existam evidências que apontem os níveis séricos de proteína C-reativa estarem mais elevados em pacientes com periodontite crônica, investigações, ainda são necessárias para suportar o tratamento periodontal como principal controlador da inflamação sistêmica na população em geral.

Neste estudo, a proteína C-reativa, não apresentou uma diferença significativa que pudesse associar o quadro de inflamação sistêmica com a doença periodontal, porém existem trabalhos que correlacionam os níveis de PCR sistêmica com doença periodontal (Joshipura *et al*⁷¹, 2004; D'Aiuto *et al*⁷⁴ 2006, Pasceri *et al*⁶⁵, 2000, Ridker⁶³ *et al*, 1997). Os valores de CK e CKMB apresentaram elevados nos grupos de pacientes com doença aterosclerótica coronariana com ou sem doença periodontal e no grupo de paciente sem

doença aterosclerótica coronariana sem doença periodontal, porém não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos (Tabela 12).

Os resultados dos eritogramas não mostraram dados estatísticos relevantes, porém os leucogramas mostraram que o número de neutrófilos dos pacientes sem doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal, uma ocorrência de neutropenia. Zaromb et al⁸¹ (2006) afirma que a periodontite pode se manifestar sistemicamente através de uma diminuição dos neutrófilos. Os números de linfócitos dos pacientes com doença aterosclerótica coronariana e com doença periodontal apresentaram mais elevados quando comparado com os pacientes com doença aterosclerótica coronariana sem doença periodontal, justificado pelo fato das doenças ateroscleróticas apresentarem maior número de linfócitos na corrente sanguínea (Watanabe et al⁸², 2007).

Devido a importância das doenças ateroscleróticas coronarianas sobre a taxa de morbidade e mortalidade, bem como a relevante prevalência das doenças periodontais e seus efeitos, faz deste estudo uma preocupação importante para saúde pública (Saba-Chujfi et al⁴⁵). A doença periodontal representa um excelente exemplo de infecção crônica e pode fornecer uma base forte e de fácil acesso para o estudo da relação entre infecções crônicas e aterogênese (Bio⁰⁵, 2005). O que precisamos é fortalecer a prevenção da saúde bucal para tentar minimizar os efeitos sistêmicos que doença periodontal provoca.

9-CONCLUSÕES

Apesar de estudos prospectivos, controlados e com maior casuística sejam necessários para melhor elucidação da relação da doença periodontal com a doença aterosclerótica coronariana, os resultados obtidos neste estudo sugerem que:

1. Existe uma importante associação entre doença periodontal e doença aterosclerótica coronariana, justificado pelos parâmetros clínicos periodontais apresentarem diferenças estatísticas significantes entre os grupos.
2. A história familiar de doença coronariana parece ter relação com a história de doença periodontal.
3. Houve um aumento dos níveis de colesterol associado à paciente com doença aterosclerótica coronariana e doença periodontal, apesar dos níveis se manterem controlados, acreditando-se que a doença periodontal pode influenciar no metabolismo lipídico.
4. Os dados obtidos indicam que um paciente com doença periodontal tem aproximadamente 4x maior probabilidade de ter problemas coronarianos.

10-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offencacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J.* 1999; 138: S528-S533.
- 2- Engebretson SP, Lalla E, Lamster IB. Periodontitis and systemic disease. *N Y State Dent J.* 1999; 65(8):30-32.
- 3- De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1): 30-40.
- 4- Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation.* 1998; 67(10): 1095-102.
- 5- Bio SR. Prevalência e gravidade da periodontite em indivíduos infartados e em tratamento de angina pectoris estável (avaliação sérica e dosagem de marcadores inflamatórios) no INCOR-HC.FMUSP, cidade de São Paulo. (Mestrado). Campinas: Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic; 2005. 169p.
- 6- Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. 2005.
- 7- Beck J; Garcia R; Heiss G; Vokonas PS; Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996; 67: 1123-1137.
- 8- Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC *et al.* Periodontitis – atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontal Res.* 1999; 34(7): 346-52.
- 9- Lindhe J, Ranney R, Lamster I *et al.* Consensus report: Chronic periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999; 4(1):38.
- 10- Haffajee AD, Socransky SS, Lindhe J *et al.* Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol.* 1991; 18(2): 117-25.
- 11- Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996; 67(10): 1041-49.
- 12- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA *et al.* Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(2): 134-44.

- 13- Scannapieco FA. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol.* 1998; 69(7): 841-50.
- 14-Page RC, The pathobiology of periodontal disease may affect systemic disease: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol.* 1998; 3: 108-120.
- 15-Armitage GC. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4(1): 1-6.
- 16-Graves DT, Jiang Y, Genco C. Periodontal disease: bacterial virulence factors, host response and impact on systemic health. *Curr Opin Infect Dis.* 2000; 13(3): 227-32.
- 17-Overman PR. A new view of plaque. *J Contemp Dent Pract.* 2000; 1(3): 18-29.
- 18-Socransky S, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000. 2005; 38: 135–187.
- 19-Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontology* 2000. 2006; 42: 80–87.
- 20-Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 2006; 40: 107-119.
- 21-Tanner ACR, Paster BJ, Lu SC, Kanasi E, Kent Jr R, Van Dike T, Sonis ST. Subgingival and tongue microbiota during early periodontitis. *J Dent Res.* 2006; 85(4):318-323.
- 22-Ramires JAF, César LAM, Ferreira JFM. Insuficiência coronariana crônica. *Rev Bras Med.* 2003; 60(7): 415-28.
- 23-Schoen FJ. O coração. In Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins e Cotran Patologia estrutural e funcional. 7 ed. Saunders, editor. Rio de Janeiro: Ed Elsevier. 2005. 583-650.
- 24-Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993; 84(9): 1018-22.
- 25-Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation.* 1995; 92(5): 1355-74.
- 26-Castelli WP. The new pathophysiology of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82(10):60-5.

- 27-Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease an eight-year follow-up in the copenhagen male study. *Circulation*. 1998; 97: 1029-1036.
- 28-Oparil S, Oberman A. Nontraditional cardiovascular risk factors. *Am J Med Sci*. 1999; 317(3) 193-207.
- 29-Luz PL, Favarato D. Doença coronária crônica. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 72(1):5-21.
- 30-Huggon AM, Chambers J, Nayeem N, Tutt P, Crook M, Swaminathan S. Biochemical markers in the management of suspected acute myocardial infarction in the emergency department. *Emerg Med J*. 2001; 18: 15-19.
- 31-Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105(9): 1135-43.
- 32-Solimene MC, Ramires JAF. Indicações de cinecoronariografia na doença arterial coronária. *Rev Assoc Med Bras*. 2003; 49(2): 203-9.
- 33-Matilla KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Associação between dental health and myocardial infarction. *BMJ*. 1989; 298(6676): 779-81.
- 34-DeStefano F, Anda RF, Kahn HS et al Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688-91.
- 35-Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M. Dental infection and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 588-92.
- 36-Joshi KJ, Rimm EB, Douglass CW, et al. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res*. 1996; 75: 1631-6.
- 37-Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 865–868.
- 38-Abou-Raya S, Naeem A, Kheir HA et al. Coronary artery disease and periodontal disease: is there a link? *Angiology*. 2002; 53(2):141-48.
- 39-López R. Oyarzun M, Naranjo C et al. Coronary heart disease and periodontitis – a case control study in Chilean adults. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(5): 468-73.
- 40-Tuominen R, Reunanen A, Paunio M, Paunio I, Aromaa A. Oral health indicators poorly predict coronary heart disease death. *J Dent Res*. 2003;

- 82(9): 713-8.
- 41-Egoshi MW, Saba-Chujfi E. Periodontal disease prevalence in Brazilian patients with ischemic cardiac disease (Research forum poster abstracts). J Periodontol. 2003; 74(12):1832-33.
 - 42-Rodrigues AH, Saba-Chujfi E, Penteado R. Epidemiological considerations regarding periodontal disease in ischemic cardiac patients (Research fórum pôster abstracts). J Periodontol. 2003; 74(12): 1835.
 - 43-Buhlin K, Gustafsson A, Ahnys S, Janszky I, Tabrizi F, Klinge B. Oral Health in Women With Coronary Heart Disease. J Periodontol. 2005; 76:544-550.
 - 44-Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocaña-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. J Periodont Res. 2005; 40: 36-42.
 - 45-Saba-Chujfi E, Santos-Pereira SA, Dias LZS. Inter-relação das doenças periodontais com as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares isquêmicas. R. Periodontia. 2007; 17(02): 21-31.
 - 46-Ylostalo PV, Jarvelin MR, Laitinen J, Knuuttila ML. Gingivitis, dental caries and tooth loss: risk factors for cardiovascular disease or indicators of elevated health risks. J Clin Periodontol. 2006; 33: 92-101.
 - 47-Accarini R, Godoy MF. Doença periodontal como potencial fator de risco para syndromes coronarianas agudas. Arq Bras Cardiol. 2006; 87: 592-596.
 - 48-Ericson P, Herzberg MC. Evidence for the covalent linkage of carbohydrate polymers to a glycoprotein from Streptococcus sanguis. J Biol Chem. 1993; 268:1646-9.
 - 49-Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J. 1999; 138:S534-S536.
 - 50-Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol. 2000; 71(10): 1554-60.
 - 51-Taylor-Robinson D, Aduse-Opoku J, Sayed P, Slaney JM, Thomas BJ, Curtis MA. Oro-Dental Bacteria in Various Atherosclerotic Arteries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21: 755–757.
 - 52-Dias LZS. Doença periodontal como fator de risco para a doença cardiovascular (Doutorado). Rio de Janeiro: Universidade Federal do

- Rio de Janeiro; 2002. 163p.
- 53-Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. *J Periodontol*. 2002; 73(8): 868-70.
 - 54-Chen H, Zhang W, Zhu J, Zhao L. Coronary heart disease and *Streptococcus sanguis* group (a case control study in China). *J Dent Res*. 2003; 82: B-358.
 - 55-Miyakawa H, Honma K, Qi M, Kuramitsu HK. Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with low-density lipoprotein: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. 2004.
 - 56-Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni R, Pratesi C, Pini Prato GP, Pozzi G. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodont Res*. 2004; 39:442-446.
 - 57-Chun Y-HP, Chun-K-RJ, Olguin D' A, Wang H-L. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J Periodont Res*. 2005; 40: 87-95.
 - 58-Herzberg MC, Nobbs A, Tao L, Kilic A, Beckman E, Khammanivong A, Zhang Y. Oral streptococci and cardiovascular disease: Searching for the platelet aggregation-associated proein gene and mechanisms of *Streptococcus sanguis*-induced thrombosis. *J Periodontol*. 2005; 76: 2101-2105.
 - 59-Padilla C, Lobos O, Hubert E, Gonzalez C, Matus S, Pereira M, Hasbun S, Descouvieres C. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J Periodont Res*. 2006; 41: 350–353.
 - 60-Renvert S, Pettersson T, Ohlsson, Persson GR. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol*. 2006; 77: 1110-1119.
 - 61-Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-126.
 - 62-Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease

- Control and Prevention. *Circulation*. 2003; 102: 2165-2168.
- 63-Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammations, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336:973-9.
- 64-Loss BG, Hutter J, Varoufaki A et al. Levels of C reactive protein in periodontitis patients and healthy controls (abstract 274). *J Dent Res*. 1998; 77: 666.
- 65-Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of c-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102: 2165-8.
- 66-Santos WB, Mesquita ET, Vieira RM, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína c reativa e doença cardiovascular. As bases da evidência científica. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 80(4), 452-6.
- 67-Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G et al. Relationship between periodontal disease and c-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2003; 163(10): 1172-79.
- 68-Craig RG, Yip JK, So MK et al. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol*. 2003; 74(7): 1007-16.
- 69-Ide M, McPartlin D, Coawaurd PY et al. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(4): 334-40.
- 70- Deliargyris EN, Madianos PN, Kadoma W et al. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated c-reactive protein levels. *Am Heart J*. 2004; 147(6): 1005-09.
- 71- Josphipura KJ, Wand HC, Merchabt AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res*. 2004; 83: 151-5.
- 72- Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. 2005.
- 73-Loss BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2005; 76: 2106-2115.
- 74-Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM,

- Schenkein HA. C-Reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2006; 77:933-939.
- 75-D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: Results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J.* 2006;151:977-84.
- 76-Czerniuk MR, Gońska R, Filipiak KJ, Opolski G. C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 415–420.
- 77-Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum c reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2006; 77:1635-1642.
- 78-Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I – prevalence and severity. *Acta Odont Scandinavica.* 1963; 21: 531-551.
- 79-Turesky S. Reduced plaque formation by chlomethyl analogue of vitamin C. *J Periodont.* 1970; 41: 41-43.
- 80-Galvão, P.B. de A. Koronar-Atherosklerose Prospektive Analyse Der Evolution Durch Wiederholte Koronarangiographien: Korrelation Mit Klinik, Risikofaktoren Und Herzkatheterdaten. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin in der Medizinischen Hochschule Hannover. Hannover, 1984. 81 p.
- 81-Zaromb A, Chamberlain D, Schoor R, Almas K, Blei F. Periodontitis as a manifestation of chronic benign neutropenia. *J Periodontol.* 2006; 77(11): 1921-1926.
- 82-Watanabe M, Sangawa A, Sasaki Y, Yamashita M, Tanaka Shintani M, Shintaku M, Ishikawa Y. Distribution of inflammatory cells in adventitia changed with advancing atherosclerosis of human coronary artery. *J Atheroscler Thromb.* 2007; 14(6): 325-31.
- 83-Manual Clinical and Laboratory Standart Institute. <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/clsi.asp>.

11 - ANEXOS

11.1. Ficha do exame clínico – Índice gengival

NOME:

DATA:

DENTE	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
0														
1														
2														
3														
DENTE	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
0														
1														
2														
3														

0- Ausência de inflamação.

1- Suave inflamação (alteração desprezível de cor, textura, ausência de sangramento sob pressão).

2- Inflamação moderada (moderado avermelhamento, edema, hipertrofia, sangramento sob pressão).

3- Inflamação grave com tendência a sangramento espontâneo.

11.2. Ficha do exame clínico – Índice de placa

NOME:

DATA:

DENTE	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
0														
1														
2														
3														
4														
5														
DENTE	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
0														
1														
2														
3														
4														
5														

0- Nenhuma placa bacteriana.

1- Pontos isolados ou faixa descontínua de placa.

2- Faixa de placa fina (até 1mm) e contínua na margem gengival.

3- Faixa maior que 1mm, mas cobrindo menos de 2/3 da superfície do dente.

4- Placa cobrindo mais de 1/3, porém menos de 2/3 da superfície do dente.

5- Placa cobrindo 2/3 ou mais da superfície do dente.

DATA

[illegible]

11.4. Tabela de referências dos exames dos de sangue

Exames de sangue	Valores de referências
Glicemia	Inferior a 100 mg/dl
Colesterol Total	Inferior a 200 mg/dl
HDL	Inferior a 60 mg/dl
LDL	Inferior a 100 mg/dl
Triglicerídeos	Inferior a 150 mg/dl
CK	24 a 195 (U/L)
CKMB	Inferior a 25 (U/L)
Ureia	15 a 40mg/dl
Creatinina	Até 1.4mg/dl homens Até 1.2 mg/dl mulheres

11.5. Tabela de referências dos exames dos exames de sangue

ERITROGRAMA	Valores de referências	
	Homens	Mulheres
Hemácias em milhões/uL	4,4 - 5,9	3,8 - 5,2
Hemoglobina em g/dL	13,0 - 18,0	12,0 - 16,0
Hematócrito em %	40,0 - 52,0	35,0 - 47,0
Hem. Glob. Média em fL	80,0 - 100,0	
Hem. Glob. Média em pg	26,0 - 34,0	
Concentração hemoglobina média %	32,0 - 36,0	

11.6. Tabela de referências dos exames dos exames de sangue

LEUCOGRAMA	Valores de referências
Leucócitos	3.800 - 10.600
Eosinófilos	0 a 880/uL
Basófilos	0 a 100/uL
Linfócitos	850 a 4.000/uL
Linfócitos Atípicos	0 a 100/uL
Monócitos	0 a 850/uL
Mielócitos	0
Metamielócitos	0
Bastonetes	0 a 700/uL
Segmentados	2.000 a 7.700 u/L
Neutrófilos	2.000 a 8.400/uL

11.7. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Eu.....declaro consentir em participar da pesquisa Doença Periodontal Associada a Dislipidemias com Fator de Risco para Problemas Cardiovasculares que tem por objetivo avaliar doença periodontal em pacientes com ou sem problemas cardiovasculares. Estou ciente que o pesquisador terá acesso ao meu prontuário para coletas de todos os dados necessários, como resultados de exames de sangue, eletrocardiograma e resultados da hemodinâmica; que serei submetido a exame de diagnóstico oral, como exame periodontal, exame gengival e exame de placa bacteriana sendo usado um evidenciador de placa; coletas de amostras como fluido gengival, saliva, sangue e exsudato purulento dos sítios infectados e terapêutica que necessite de anestesia odontológica local como extração dentária e outros procedimentos cirúrgicos bucais. Declaro ainda estar ciente da minha opção de não colaborar com a pesquisa, poder desistir da pesquisa a qualquer momento, estar ciente das informações a mim transmitidas e colaborar com a pesquisa. Desde já agradecido por sua atenção. Ponta Grossa, _____ de _____ 200_. Assinatura do responsável: _____ Pesquisador: _____ Chigueyuki Jitumori COEP: Comitê de Ética da Universidade Estadual de Ponta Grossa. Tel: (42)- 3220-3000

11.8. Fotocópias da Carta de aprovação do Comitê de Ética de Pesquisa Universidade Estadual de Ponta Grossa e autorização da Diretora Superintendente do hospital bom Jesus para início da pesquisa.

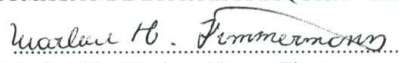


PARECER Nº 30/2007
Protocolo: 04998/06

Em reunião extraordinária realizada nesta data, a Comissão de Ética em Pesquisa, APROVOU o protocolo de pesquisa intitulado "Doença Periodontal Associado a dislipidemias como fator de risco para problemas cardiovasculares" de responsabilidade do Pesquisador Vitoldo Antonio Kozlowski Junior.

Ponta Grossa, 16 de agosto de 2007.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP


Prof.ª MSc. Marlene Harger Zimmermann
Coordenadora

**HOSPITAL BOM JESUS**

Carta nº BI/11-2005.02

Ponta Grossa, 18 de Novembro de 2005.

Ao
Dr. Chigueyuki Jitumori
MD Membro do Corpo Clínico do
Hospital Bom Jesus
N E S T A

Prezado Senhor,

De posse do Projeto **“Doença Periodontal Associada a Dislipidemias como Fator de Risco para Problemas Cardiovasculares”** que tem como pesquisador responsável e orientador o **Professor Doutor Vitoldo Antonio Kozlowski Júnior** e a efetiva participação de V. Sa..

Após analisado e colocado em apreciação junto à Diretoria Administrativa do Hospital, obteve a sua aprovação, bastando que também seja aprovado junto à Direção Clínica, do que, necessitamos uma comunicação oficial da parte de V. Sa., conquanto o aval do Diretor Clínico.

Ao final da presente, parabenizamos a iniciativa, e aproveitamos o ensejo para desejar sucesso nos trabalhos afetos ao desenvolvimento do projeto em questão, e que o mesmo, possa alcançar os objetivos pretendidos.

Atenciosamente.

Maria Marta Badelhuk
Diretora Superintendente

1

**HOSPITAL BOM JESUS**

Declaração nº BI/07-2005

Ilmo. Sr.

Prof. Dr. Vitoldo Antonio Kozlowski Júnior

MD Prof. Associado do Departamento de Odontologia da:

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA

N e s t a

Prezado Doutor,

Declaramos, que a *Direção Clínica* e a *Comissão de Ética do Hospital Bom Jesus*, aprovaram por unanimidade o Projeto de Pesquisa de autoria do *Dr. Chigueyuki Jitumori CRO nº 63743* com o título: “*Doença periodontal associada a dislipidemias como fator de risco para problemas cardiovasculares*”, estando de acordo com a Resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde.

Ponta Grossa, 18 de Novembro de 2005.

Prof. Dr. Ricardo Zanetti Gomes

Diretor Clínico

Carlos Heidi Koga

Presidente Comissão de Ética

