



Instituto Superior  
Ciências da Saúde  
NORTE

**A PERIODONTITE COMO FACTOR DE RISCO PARA A  
DOENÇA CARDIOVASCULAR?  
AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM  
INDIVÍDUOS COM E SEM PERIODONTITE**

**RUI ALEXANDRE CARVALHO DE FREITAS BEZERRA  
GANDRA, OUTUBRO DE 2010**





Instituto Superior  
Ciências da Saúde  
NORTE

**A PERIODONTITE COMO FACTOR DE RISCO PARA A  
DOENÇA CARDIOVASCULAR?  
AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM  
INDIVÍDUOS COM E SEM PERIODONTITE**

Dissertação apresentada no Instituto Superior Ciências da Saúde - Norte,  
para obtenção do grau de Mestre em Periodontologia.

**Orientadora: Professora Doutora Filomena Salazar**

Rui Alexandre Carvalho de Freitas Bezerra

Outubro de 2010

**Dedico esta tese à minha família**

Aos meus Pais

À minha irmã, Cláudia Gabriela Bezerra

À minha esposa, Joana Sousa Guedes Salgado

## **Agradecimentos**

À CESPU por todo o apoio institucional, pela ajuda, motivação, confiança e empenhamento de todos os seus membros dos Órgãos Sociais, para que fossem ultrapassadas todas as dificuldades ao longo da preparação deste trabalho.

À Direcção do Instituto Superior de Ciências da Saúde, ao Conselho Científico, ao Conselho Pedagógico e Comissão Científico-Pedagógica.

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Norte e ao Departamento de Periodontologia que me proporcionaram e aceitaram no seu programa de mestrado, pela atenção que recebi, e por toda a ajuda que me disponibilizaram.

Ao Curso de Medicina Dentária, na pessoa do seu Coordenador, Professor Doutor Joaquim Moreira.

À Professora Doutora Filomena Salazar, pela orientação e apoio científico na preparação deste trabalho, pela motivação e sobretudo pela sua confiança e amizade.

Ao Doutor Daniel Dias e ao Dr. José Lima pela disponibilidade, e ajuda científica na preparação deste trabalho, nos aspectos relacionados com o processamento das amostras.

À Professora Doutora Cristina Braga do departamento de Engenharia de Produção de Sistemas da Universidade do Minho, pela ajuda na análise estatística deste trabalho.

A todos os meus amigos e colegas que me apoiam demonstrando a sua verdadeira amizade.

## Resumo

A aterosclerose e consequentes doenças cardiovasculares representam uma das principais causas de morte no mundo industrializado. A sua etiologia é uma doença inflamatória crónica. Contudo, o estímulo da reacção inflamatória permanece parcialmente incompreendido. A periodontite é uma doença comum e é caracterizada por uma destruição tecidual inflamatória crónica que enfraquece a união dos dentes ao periodonto, induzindo a perda dentária. Estudos recentes sugerem uma associação entre infecções periodontais e um risco aumentado de aterosclerose e eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em humanos. Este estudo propõe-se compreender melhor a aparente relação entre periodontite e aterosclerose através da avaliação dos marcadores serológicos da inflamação sistémica (proteína C-reactiva, IL-6, IL-1 e fibrinogénio) usando amostras sanguíneas de dois grupos de indivíduos (com e sem periodontite).

## **Abstract**

Arterial sclerosis and cardiovascular diseases are one of the most important causes of death in the industrialized world. Its etiology is an inflammatory chronic condition. Nevertheless the stimulus to the inflammatory reaction stays partial misunderstood. Periodontitis is a common disease and it's characteristics are recidual chronic inflammatory destruction which weaken the connection between tooth and periodonto, leading to tooth lost.

Recent studies suggest an association between periodontal infections and an increased risk of arterial sclerosis and cardiovascular events in humans.

This study pretends to know better the relationship between periodontitis and arterial sclerosis by evaluating serological markers of systemic inflammation (PC-R, IL-6, IL-1 and fibrinogenio) using blood samples from two groups of individuals ( with or without periodontitis).

## Índice de Figuras

	Página
Figura nº 1 – Distribuição segundo a idade	35
Figura nº 2 – Distribuição segundo o sexo	36
Figura nº 3 – Distribuição segundo a idade e o sexo	37
Figura nº 4 – Distribuição dos valores de IL1 segundo o grupo	41
Figura nº 5 – Distribuição dos valores de IL6 segundo o grupo	42
Figura nº 6 – Distribuição dos valores de PCR segundo o grupo	43
Figura nº 7 – Distribuição dos valores de Fibrinogénio segundo o grupo	45

## Índice de Tabelas

	Página
Tabela nº 1 – Classificação das doenças periodontais	19
Tabela nº 2 – Principais factores de risco das doenças periodontais	20
Tabela nº 3 – Distribuição dos indivíduos segundo a idade	35
Tabela nº 4 – Distribuição dos indivíduos segundo o sexo	36
Tabela nº 5 – Estatísticas resumo para a idade segundo o sexo	37
Tabela nº 6 – Tabela cruzada do Grupo vs Sexo	38
Tabela nº 7 – Estatísticas resumo para os marcadores serológicos	39
Tabela nº 8 – Resultados do teste de ajuste de KS	39
Tabela nº 9 – Estatísticas resumo os marcadores serológicos segundo o grupo	40



## **Índice de Esquemas**

	Página
Esquema nº 1 – Teoria multifactorial da doença periodontal	15
Esquema nº 2 – Histopatologia da doença periodontal	17
Esquema nº 3 – Diagrama dos efeitos sistémicos na fisiologia vascular	25

## **Índice de Anexos**

	Página
Anexo n.º 1 – Consentimento informado	61

# ÍNDICE

	Página
1. Introdução	12
2. Estado actual dos conhecimentos	15
2.1.O Periodonto	15
2.1.1.Etiologia da Doença Periodontal	15
2.1.2.Patogénese da Doença Periodontal	16
2.1.3.Classificação das Doenças Periodontais	18
2.1.4.Factores de Risco da Periodontite	19
2.1.5.Aspectos Clínicos da Doença Periodontal	22
2.1.6.Aspectos Imunológicos da Doença Periodontal	23
3. Objectivos e Hipótese	28
4. Materiais e Métodos	29
4.1.Caracterização da Amostra	29
4.1.1.Avaliação Clínica	30
4.1.2.Colheitas Sanguíneas	33
4.1.3.Processamento das Amostras	33
4.1.4.Análise Estatística	34
5. Resultados e Discussão	35
5.1.Caracterização da População Estudada	35

5.1.1.Associação entre grupo com periodontite e sem periodontite	38
5.1.2.Comparação dos valores médios da IL-1	40
5.1.3.Comparação dos valores médios da IL-6	41
5.1.4.Comparação dos valores médios da PC-R	43
5.1.5.Comparação dos valores médios do Fibrinogénio	44
6. Considerações Finais	46
7. Conclusões	50
8. Bibliografia	51
9. Anexos	61

---

## 1.Introdução

As doenças periodontais, são infecções microbianas induzidas que representam grande carga para todo o organismo. A cavidade oral contém quase metade das bactérias comensais do corpo humano, cerca de 6 biliões de microrganismos representados por aproximadamente 500 espécies (Mombelli, 2003). O ecossistema microbiano oral é extremamente dinâmico e mediante certas condições, muitos destes organismos tornam-se oportunistas e estão associados a infecções orais ou sistémicas. Durante o desenvolvimento humano, bactérias, vírus e fungos são transmitidos ou adquiridos do meio ambiente.

Os microrganismos específicos da ecologia microbiana associados aos processos infecciosos, libertam toxinas que provocam respostas inflamatórias. Bactérias, toxinas bacterianas e outros mediadores inflamatórios entram na corrente circulatória e podem activar as respostas sistémicas. Diante destas complexas interacções e susceptibilidade do hospedeiro, exposições externas, estilos de vida e comportamento, o manuseio da saúde e das doenças requerem educação interdisciplinar, estratégias e oferta de cuidados com a saúde. Estes avanços científicos e tecnológicos estão a criar novos paradigmas.

O termo Medicina Periodontal foi proposto em 1996 (Offenbacher, 1996), no Workshop Mundial de Periodontologia, devido à relação existente entre as condições periodontais e sistémicas. Tem-se proposto nos últimos anos que diversas doenças sistémicas possam estar associadas à doença periodontal (Janket et al., 2003), visto esta poder representar um foco de disseminação de bactérias altamente virulentas para outros locais do organismo, por via hematológica, influenciando o desenvolvimento de diabetes mellitus (Gossi & Genco, 1998), nascimento de bebés prematuros e de baixo peso (Offenbacher et al., 1996), doenças respiratórias (Hayes et al., 1998), doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, como o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico e hemorrágico (Matilla et al., 1998 & Wu et al., 2000).

---

A periodontite caracteriza-se por um estado infeccioso e inflamatório crónico, que conduz à destruição dos tecidos periodontais. Esta patologia pode produzir alterações fisiológicas com repercussões em vários locais do organismo, nomeadamente alterações hematológicas que podem predispor complicações sistémicas, nomeadamente as cardiovasculares. Tanto a periodontite como as doenças cardiovasculares afectam uma elevada proporção da população mundial constituindo um sério problema de saúde pública (Page, 1998 & Joshipura e tal., 1996).

A aterosclerose representa uma das principais causas de morte no mundo industrializado (Beck & Offenbacher, 1998). O acumulo de evidências sobre o papel da inflamação na fisiopatogenia da aterosclerose, sugere que o seu modelo de doença crónica-degenerativa, e exclusivamente de pacientes de idade avançada, se altere para um modelo de doença inflamatória crónica sub-clínica, presente já na infância e que avança de forma generalizada, durante toda a vida, com comprometimento extenso dos vasos ou por complicação aterotrombótica, determinando a apresentação de uma doença cardiovascular (Delgado et al., 2004).

Mendez e colaboradores (Mendez et al., 1998) fazem referência à possibilidade de uma associação entre a periodontite e o risco de desenvolvimento de patologia cardiovascular, incluindo a cardiopatia isquémica e o enfarte de miocárdio. Ambas as enfermidades têm características comuns nos pacientes que as apresentam, como a idade, o sexo, o nível educacional, o hábito tabágico e a hipertensão arterial, entre outras. No entanto, alguns autores (Armitage, 2000), defendem que não existem suficientes estudos para afirmar que as doenças sistémicas, exceptuando a endocardite bacteriana, possam estar relacionadas com a periodontite.

A definição da relação causa-efeito entre doença periodontal e doenças cardiovasculares é difícil devido à multiplicidade de factores de risco no desenvolvimento de ambas as doenças. A controvérsia ainda é muita, no que diz respeito à natureza e forma como esta relação pode ocorrer (Joshipura et al., 1998).

Embora esta pesquisa, não estude doentes com doença cardiovascular, tem como objectivo avaliar um dos potenciais factores de risco para que ocorra. O objectivo passa por avaliar se existem diferenças nos níveis dos marcadores

---

inflamatórios em indivíduos com e sem periodontite. Devido à inexistência deste tipo de estudos, e porque em Portugal, a investigação e publicações sobre as doenças periodontais são muito escassas, bem como por elevado interesse pessoal pela matéria, e a relativa facilidade para conseguir material de estudo na Clínica Universitária do Departamento de Medicina Dentária do Instituto Superior das Ciências da Saúde do Norte – CESPU, proporcionou a elaboração deste trabalho de investigação.

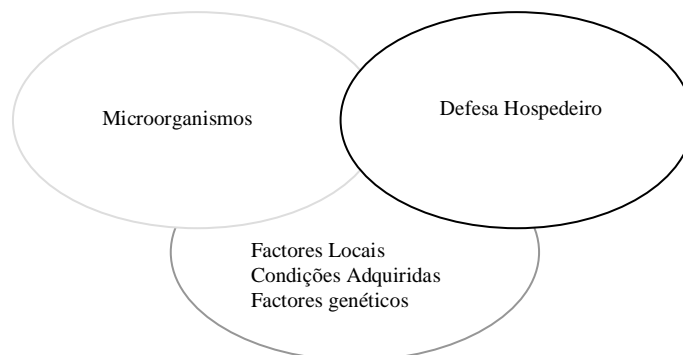
---

## 2.Estado Actual do Conhecimento

### 2.1. Doença Periodontal

O conceito de doença periodontal modificou-se como consequência da evolução dos conhecimentos sobre a mesma. Inclui actualmente uma série de doenças que afectam os tecidos periodontais (Todescane, 2001).

É uma doença inflamatória/imunológica crónica de natureza multifactorial, resultante de uma interacção complexa entre microorganismos patogénicos e defesa do hospedeiro cujo desenvolvimento pode ser modificado por factores locais (tabaco), condições adquiridas (doenças sistémicas) ou factores genéticos (Kinane, et al., 2006).



**Esquema 1** - Teoria multifactorial da doença periodontal

#### 2.2.1. Etiologia da doença periodontal

A partir da década de 90 postulou-se que na patogénese das doenças periodontais ocupam um protagonismo especial, por um lado, os factores predisponentes do hospedeiro (como a falta de higiene oral, idade, factores sistémicos como o tabaco, diabetes, predisposição genética, alteração das defesas, etc.) e por outro lado, os factores microbianos que influenciam a periodontopatogenicidade dos gérmes (como são os factores específicos de aderência bacteriana).

---

## **Placa bacteriana**

A placa bacteriana é o factor etiológico primário para o desencadeamento da doença periodontal. A placa subgengival é formada por bactérias anaeróbias, gram negativas, formas móveis e espiroquetas, localizadas numa área de condições muito favoráveis (bolsas, anaerobiose, PH, potencial óxido-redução, menor autoclise, etc). Assim, a microbiota é polimicrobiana e mista sendo a sua composição responsável pelo grau de destruição periodontal que ocorre nos tecidos (Bartold, 2006; Kinane et al., 2006). As doenças periodontais iniciam-se devido a um sobre crescimento de espécies bacterianas Gram negativas, anaeróbias e com capacidade proteolítica, que substituem a microbiota normal (Darveau et al., 1997). Estes últimos microorganismos compreendem o grupo vermelho (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) além do *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, considerados microrganismos com maior capacidade destrutiva (Socransky et al, 1998). Isto pode dever-se a um desequilíbrio no hospedeiro, que pode ser causado por diversos factores, como modificações nas condições ambientais do local infectado, um decréscimo significativo na proporção de substâncias inibitórias produzidas por bactérias benéficas e/ou decréscimo na eficácia do sistema imune do hospedeiro (Gendron et al., 2000).

A maior parte dos microrganismos encontrados na natureza crescem sobre as superfícies em forma de biofilme, sendo a placa dentária um claro exemplo disso. Actualmente sabe-se que o fenótipo que as bactérias expressam ao crescer sobre uma superfície, onde se encontram agregadas como organismos sésseis, é diferente do que quando o fazem de uma forma flutuante no seu estado planctónico (Roques et al., 2000). Este facto tem uma importante relevância clínica, devido ao aumento na resistência dos biofilmes aos agentes antimicrobianos (Socransky & Haffajee, 2002; Marsh, 2003).

### **2.1.2. Patogénese da doença periodontal**

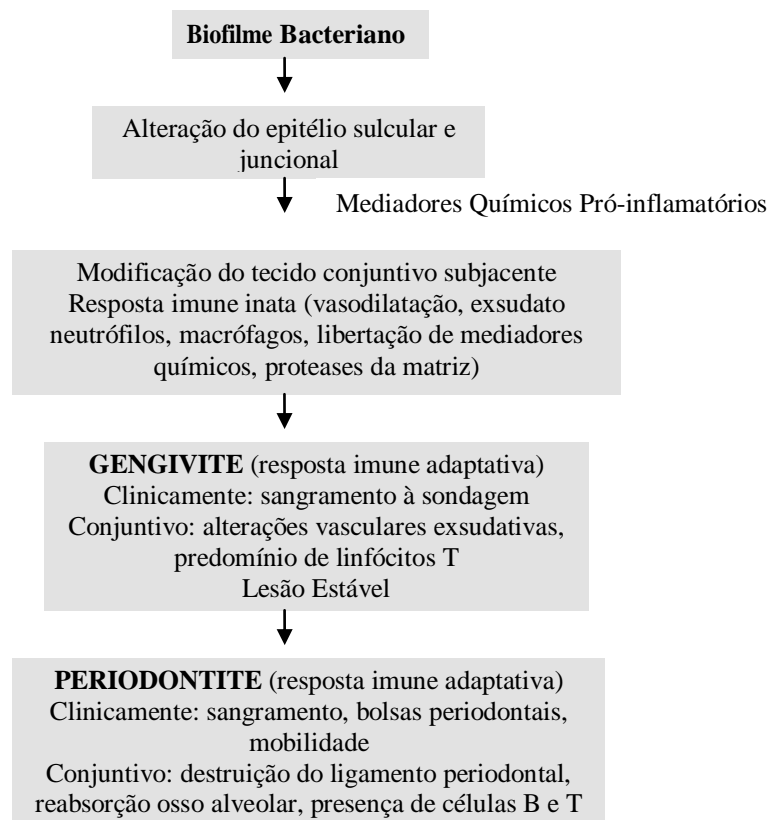
A resposta do hospedeiro na doença periodontal pode dividir-se em duas categorias: resposta imune inata e resposta imune adaptativa. A primeira, com características semelhantes com a chamada inflamação aguda e a segunda



---

com a inflamação crónica. A inflamação aguda caracteriza-se por ter curta duração, predomínio de neutrófilos e exibir fenómenos vasculares/exsudativos intensos. A inflamação crónica apresenta longa duração, é mais específica, e tem como células principais os linfócitos, plasmócitos e macrófagos e caracterizando-se por fenómenos mais destrutivos.

Na gengivite, o processo inflamatório e imunológico ocorre nos tecidos gengivais, de forma a proteger contra a agressão bacteriana, impedindo os microorganismos de invadirem os tecidos. Esta reacção é restrita aos tecidos marginais, e as alterações patológicas são completamente reversíveis. Já na periodontite, a extensão da reacção alcança níveis mais profundos e o processo de defesa, associado à presença do biofilme bacteriano, acaba por causar danos irreversíveis nos tecidos periodontais, como reabsorção óssea e perda de aderência.



**Esquema 2** - Histopatologia da doença periodontal

---

### 2.1.3. Classificação das doenças periodontais

O debate sobre o diagnóstico e classificação das doenças periodontais, existe desde que a comunidade científica se interessa pela periodontologia.

A condição periodontal é caracterizada clinicamente por três sintomas: perda de aderência do tecido conjuntivo, perda de suporte do osso alveolar e bolsas patológicas inflamadas. Na base destes sintomas, um diagnóstico apropriado para esta condição seria, doença periodontal destrutiva. No entanto se considerarmos a idade, a distribuição das lesões, o nível da inflamação gengival, a resposta à terapia, etc., numerosos diagnósticos são necessários. No presente a controvérsia sobre as definições das doenças continua, não só no campo periodontal mas também em toda a medicina (Van der Velden, 2005).

O nome de uma doença é o caminho conveniente para atestar brevemente o ponto final do processo diagnóstico, que progride do estabelecimento de sinais e sintomas até ao conhecimento das causas (Scadding, 1996). Assim, a classificação das doenças periodontais pretende organizar sistematicamente as patologias incluídas nesta denominação, com o propósito de estabelecer padrões de tratamento.

Em 1999, o Workshop Internacional para a Classificação das Doenças Periodontais elaborou uma nova classificação, tendo por base a relação das doenças com a sua etiologia (Armitage, 1999).

Classificaram-se as gengivites tendo em conta a sua origem bacteriana, viral, fúngica, traumática ou relacionadas com doenças sistémicas. As gengivites induzidas por placa bacteriana são as mais comuns e consequentemente as mais frequentemente diagnosticadas.

Em contraposição às classificações anteriores, a idade deixa definitivamente de ser um critério, para a classificação das periodontites, sendo definidas duas categorias: periodontite crónica e agressiva.

A nova classificação possui ainda uma categoria de periodontite como manifestação de doença sistémica, podendo ter relação com desordens hematológicas (neutropenia e leucemia), ou com alterações genéticas (Síndrome de Down, Papillon-Lefèvre, etc).

---

Por último incluíram-se na classificação quatro novas categorias: Doenças Periodontais Necrosantes, Abscessos Periodontais, Periodontite Associada a Lesões Endodônticas e Deformidades e Condições de Desenvolvimento ou Adquiridas.

**Tabela 1** - Classificação das doenças periodontais (Armitage, 1999)

Doenças Gengivais
Gengivite induzida por placa bacteriana
Gengivite não induzida por placa bacteriana (origem viral, fúngica traumática, etc)
Periodontite Crónica
Periodontite Agressiva
Periodontite como manifestação de doença sistémica
Doenças Periodontais Necrosantes
Abscessos Periodontais
Periodontite associada a lesão endodôntica
Deformidades e condições de desenvolvimento ou adquiridas

De entre as diversas doenças periodontais acima referidas, as periodontites crónicas caracterizam-se clinicamente pela perda progressiva e crónica da inserção do dente, perda de osso alveolar, formação de bolsas periodontais e inflamação gengival. A isto pode associar-se hiperplasia ou recessão gengival, sangramento à sondagem, mobilidade dentária aumentada, supuração, podendo chegar à perda dentária. Nos casos de periodontite crónica a infecção caracteriza-se por períodos de exacerbação aguda separados por longos períodos de quiescência, estando representadas as primeiras por sinais de destruição celular e as segundas por períodos de repouso. Segundo a sua extensão pode classificar-se em: a) localizada, se estão afectados menos de 30% dos dentes; b) generalizada, se mais de 30% dos dentes estão afectados. Segundo a sua severidade define-se: a) Periodontite leve, quando as perdas de inserção clínica são de 1 a 2mm; b) Periodontite moderada, se as perdas de inserção se encontram entre 3 e 4mm; c) Periodontite severa, se as perdas da inserção são maiores ou iguais a 5mm.

#### 2.1.4. Factores de Risco da Periodontite

A predisposição para a progressão da doença periodontal varia significativamente e pode ser influenciada por diversos factores. Devido aos

---

contínuos estudos da última década, novas hipóteses sugeriram que a actividade da doença periodontal não é continuamente linear (Albandar, 1990; Socransky et al, 1984) e que há factores que afectam a sua previsibilidade, e que precisam de ser identificados (Albandar et al., 1986).

Frequentemente associa-se a extensão e gravidade da doença periodontal com causas multivariadas.

Os microrganismos no biofilme da placa bacteriana são factores etiológicos essenciais para a iniciação do processo inflamatório local, e na ausência destes, a resposta inflamatória não ocorre. No entanto, a resposta do hospedeiro à presença das bactérias realiza-se normalmente para contrapor o efeito nocivo dos microrganismos. Por isso, uma reacção exacerbada do tecido do hospedeiro, ou uma ausência ou deficiência de uma reacção apropriada do hospedeiro, pode causar ou promover dano tecidular. Essencialmente, os microrganismos específicos e as respostas do hospedeiro apresentam uma diversidade de factores com uma variedade de efeitos e significância no processo. A isto acresce-se uma variedade de outros factores que podem igualmente contribuir para modular esta interacção, quer por potenciar ou diminuir o dano tecidular.

Estes factores de risco dividem-se em três grandes grupos: ambientais, de comportamento e biológicos. Quando presentes aumentam a probabilidade de ocorrência da doença e, se ausentes ou removidos, reduzem essa probabilidade (Beck, 1998).

**Tabela 2 – Principais factores de risco das doenças periodontais**

**Bactérias específicas**

**Tabagismo**

**Diabetes mellitus**

---

### **Microrganismos:**

A presença de microrganismos é essencial para o estabelecimento e progressão das doenças periodontais. Actualmente o desafio consiste na determinação das espécies associadas a um maior risco de ocorrência da doença periodontal. Socransky e colaboradores (Socransky et al., 1998) propuseram a organização das espécies bacterianas subgengivais em seis complexos microbianos, organizados num biofilme onde existem interações microbianas para promover condições ecológicas que favorecem o complexo vermelho, composto pelas bactérias *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, que se destaca como sendo o complexo, com a maior quantidade de evidências na literatura que suportam a sua relação com a periodontite. Além deste complexo o *Aggregatibacter actinomycetancomitans* é a bactéria mais associada à periodontite agressiva (Albandar, 2002; Socransky et al, 1998).

Recentemente, evidências ainda preliminares, apontam para a possibilidade do vírus Herpes simples, em especial o vírus Epstein –Barr e o Citomegalovirus humano estejam associados à doença periodontal (Slots, 2006).

### **Tabaco:**

O fumo do cigarro é o principal factor de risco para a periodontite crónica: 40% dos casos de periodontite crónica são atribuídos a fumadores (Haber, 1994) e estes apresentam um risco até 7 vezes superior de desenvolver doença periodontal e perda de inserção quando comparados com não-fumadores (Bergstrom et al., 1994). Diversos estudos têm demonstrado uma maior prevalência, severidade e extensão de periodontite em fumadores e esta associação foi observada em diversas populações de raça e níveis socioeconómicos distintos (Albandar et al, 2000).

### **Diabetes:**

Têm sido publicados estudos que referem que não só a diabetes mellitus é um factor de risco para a periodontite, mas também que a doença periodontal pode representar um risco para a descompensação diabética (Navarro-Sanchez et al, 2007). Estas evidências justificam a proposta de que a periodontite fosse considerada

---

a sexta complicação da diabetes (Loe, 1993). Kiran e colaboradores (Kiran et al., 2005), com o objectivo de investigar o efeito da terapia periodontal no controle glicémico em diabéticos tipo 2, concluíram que a melhoria da saúde periodontal está associada a um controle metabólico mais efectivo. A presença de periodontite pode também estar associada com o risco aumentado do aparecimento das complicações da diabetes (Mealy e Oates 2006). Mais de 80% dos diabéticos com periodontite severa estudados, apresentavam uma ou mais complicações cardiovasculares, vasculares periféricas ou cerebrovasculares, em comparação com 21% de diabéticos sem periodontite.

### 2.1.5. Aspectos clínicos da doença periodontal

O diagnóstico clínico periodontal baseia-se em factores como: 1) presença de sinais clínicos de inflamação; 2) profundidade da bolsa; 3) extensão e tipo de perda de aderência e do osso alveolar; 4) histórias clínicas dos pacientes; e 5) presença de placa e cálculo (Armitage et al., 1987; Lang et al., 1986; Greenstein et al., 1997), e deve proporcionar a identificação das características quer das gengivites quer das periodontites.

A periodontite define-se por inflamação gengival, perda de aderência e destruição do osso alveolar (Armitage, 1995), causados pela presença de um biofilme subgengival. O sangramento à sondagem é um sinal objectivo de inflamação gengival (Greenstein, 1984). A hemorragia é um parâmetro para descobrir o estado histopatológico (Greenstein et al., 1981), clínico (Meitner et al., 1979) e bacteriológico (Armitage et al., 1982). O rubor é o índice clínico para quantificar a severidade do grau de inflamação gengival (O'Leary et al., 1963; Lobene et al., 1986; Haffajee et al., 1983; Halazonetis et al., 1989).

As bolsas periodontais são o maior habitat das bactérias patogénicas periodontais. Bolsas periodontais maiores que 4mm e que apresentem sangramento à sondagem, têm um significado clínico importante, pois indicam periodontite activa.

A perda continua de tecido de suporte, resulta num aumento de mobilidade, e em último grau a perda das peças dentárias.

O exame periodontal deve possibilitar a avaliação das condições dos tecidos gengivais marginais e dos tecidos de suporte. O exame clínico

---

periodontal deve ser realizado, relativamente à gengiva marginal ou periodonto de protecção, para estabelecer o diagnóstico de gengivite. Enquanto que a avaliação do periodonto profundo, relacionado com o diagnóstico de periodontite, inclui os parâmetros de profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, e destruição dos tecidos periodontais pelos níveis clínicos de inserção.

### 2.1.6. Aspectos Imunológicos da doença periodontal

Ao actuar sobre o tecido conjuntivo, as bactérias provocam uma série de reacções inflamatórias e imunológicas no hospedeiro que se traduzem num acúmulo de células associadas à activação de processos de destruição periodontal. Este infiltrado inflamatório, associado à destruição periodontal, localiza-se no tecido conjuntivo subepitelial e é constituído por diferentes células como os macrófagos, linfócitos, neutrófilos e células plasmáticas que produzem distintos subtipos de citocinas, mediadores biológicos responsáveis pela imunopatologia de diversas doenças (Gamonal et al., 1999). A doença periodontal instala-se quando a estrutura do epitélio juncional começa a falhar. Nos pacientes com periodontite, uma área extensa de epitélio de bolsa ulcerado, permite trocas entre as bactérias e as respostas do hospedeiro. É esta interface entre o biofilme subgengival e as respostas do hospedeiro que está por detrás dos mecanismos putativos que relacionam a doença periodontal com outras doenças sistémicas, uma vez que as infecções periodontais resultam em bacteremias de baixo grau e endotoxemias (Hackett et al., 1988; Sconyers et al., 1973; Gorksa et al., 2003). Os efeitos sistémicos na fisiologia vascular via esta exposição parece plausível biologicamente e pode desenvolver-se de duas maneiras (Esquema 3):

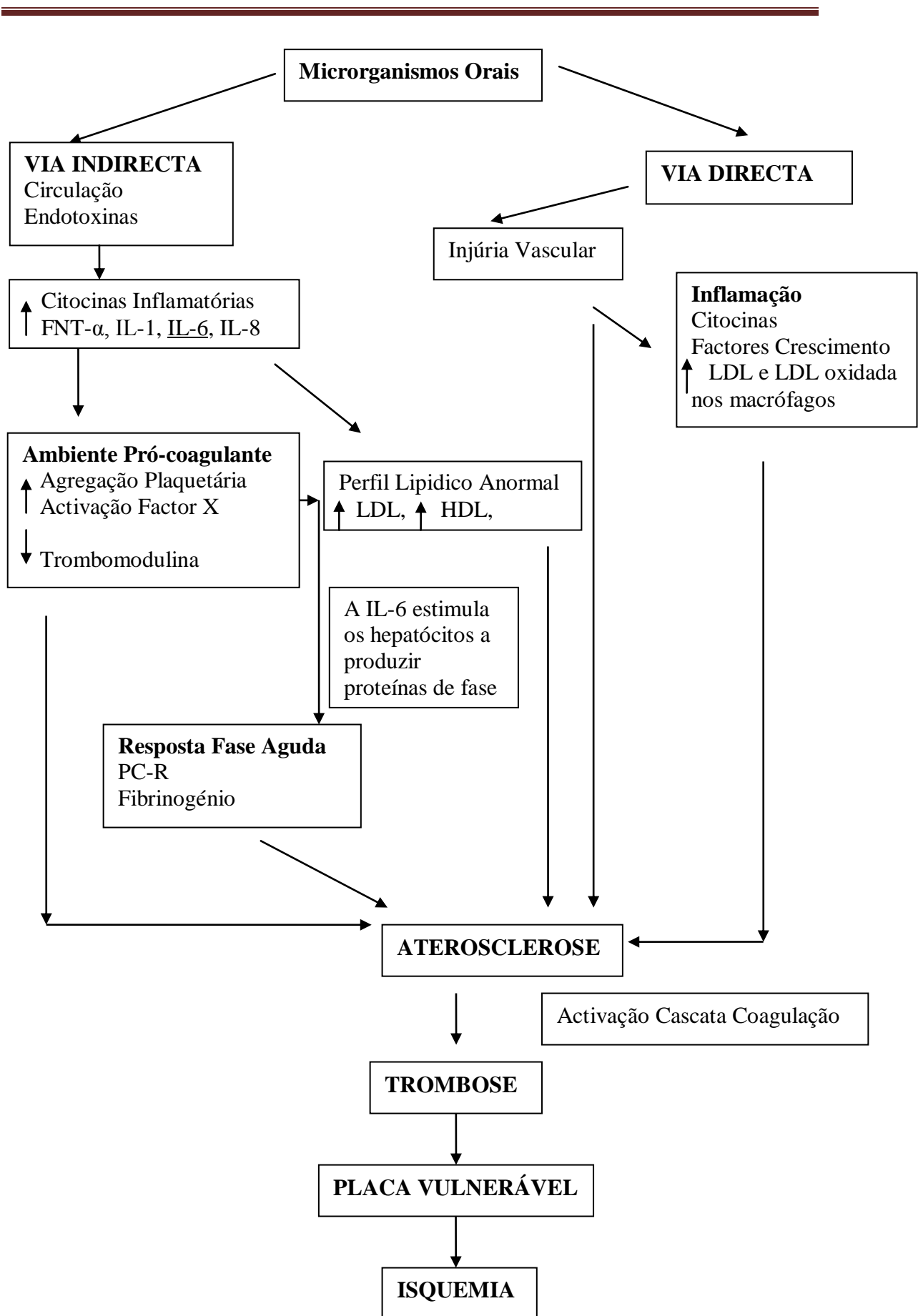
Via Directa – as bactérias periodontais patogénicas entram na circulação sanguínea e contribuem directamente para a formação dos processos ateromatoso ou trombótico.

Via Indirecta – indivíduos com periodontite apresentam valores elevados de marcadores inflamatórios. A Inflamação Sistémica poderá representar o mecanismo que sustenta e liga estas duas patologias crónicas comuns.

---

Em 1989 Mattila e colaboradores relataram o primeiro estudo sobre a associação das doenças cardiovasculares com infecções dentárias. As evidências acumuladas ao longo dos anos sugerem que o desenvolvimento e estabelecimento de focos de infecção e consequente inflamação dos tecidos que envolvem o periodonto têm influência directa ou indirecta na patogénese da doença cardiovascular, nomeadamente na aterosclerose, que se caracteriza pela formação de ateromas nas artérias musculares e elásticas.





**Esquema 3:** Diagrama dos efeitos sistémicos na fisiologia vascular

---

As características ultra-estruturais e histopatológicas da destruição tecidual, bem como a cicatrização e regeneração são muito similares, se não idênticas para todas as formas de doença periodontal (Socransky et al., 1998; Haffagee et al., 1998). Esses mesmos mecanismos patológicos básicos são responsáveis pela destruição óssea e do tecido conjuntivo observada em todas as formas da doença. As citocinas pró-inflamatórias produzidas localmente como a IL-1 e TNF- $\alpha$ , estimulam os macrófagos a um aumento da produção de PGE<sub>2</sub> e metaloproteínases da matriz, sendo estas moléculas a mediar a destruição da matriz extracelular da gengiva, do ligamento periodontal e a reabsorção do osso alveolar (Page, 1998; Lowe, 2004). As prostaglandinas actuam sobre os fibroblastos e osteoclastos, juntamente com as citocinas, para induzir a produção de metaloproteínases da matriz, as quais são relevantes para as mudanças tecidulares e para o processo de destruição periodontal. As citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 e MPM, bem como PGE<sub>2</sub>, alcançam altas concentrações nos tecidos durante a periodontite. O periodonto pode portanto, servir como um reservatório de renovação para transbordar esses mediadores para a circulação, perturbando a homeostasia.

O estudo do risco aterosclerótico em comunidades (ARIC) sugere que a alteração do perfil hemodinâmico pode contribuir para a aterosclerose em indivíduos com doença periodontal. A tensão de cisalhamento da parede, isto é, uma força friccional em que o fluxo do sangue gera tangencialmente à superfície do endotélio, influencia fortemente a remodelação arterial, se esta for baixa, favorece a formação de placa. Mediadores inflamatórios do plasma como as Interleucinas e o Factor de Necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), libertados por tecidos orais inflamados, activam a inflamação sistémica e a cascata imune. A inflamação crónica de baixo grau resultante pode favorecer a doença aterosclerótica.

Ainda, a abundância de espécies gram negativas envolvidas, os níveis prontamente identificáveis de citocinas pró-inflamatórias no liquido crevicular e os densos infiltrados de células imunes envolvidas, activam a resposta de fase aguda hepática. A resposta de fase aguda é um processo não específico que pode ocorrer numa resposta inicial do hospedeiro a injúrias, infecções, necrose isquémica ou malignidade. É iniciado pela activação local de macrófagos e outras células (incluindo fibroblastos e células endoteliais),

---

levando à libertação de mediadores como IL-1, a IL-6, a IL-8 e o TNF- $\alpha$ . Estes por sua vez causam alterações sistémicas que incluem a libertação hepática de uma série de proteínas do plasma (incluindo a proteína C reactiva), activação das proteínas do complemento e variadas mudanças metabólicas, o que resulta num aumento de leucócitos, fibrinogenio, hepatoglobina,  $\alpha$  1 antitripsina, Ácido Siálico e outros marcadores inflamatórios (Valdés, 1995; Mendez et al., 1998), que também passam à circulação geral (Emingil et al., 1882; Seymour et al., 1998; Page, 1998; Offenbacher et al., 1999; Chong et al., 2000; Kweider et al., 1993; Mercado et al., 2001). Níveis elevados destas moléculas podem prever um risco aumentado de aterosclerose (Anderson et al., 1998; Ridker et al., 2000a; Ridker et al., 2000b., Beck et al., 1998; Wu et al., 2000b; Noack et al., 2001; Ebersole et al., 1997; D'aiuto et al., 2007; D'aiuto et al., 2004). A proteína C-reativa e outras moléculas de fase aguda estão usualmente presentes em níveis relativamente baixos no plasma, mas podem subir dramaticamente em 72 horas após injúria tecidual ou infecção.

Outro possível mecanismo para relatar a associação entre periodontite e doenças cardiovasculares poderia ser a libertação das bactérias, produtos de bacterias ou citocinas pró-inflamatórias da lesão crónica periodontal na corrente sanguínea.

A imuno-histoquímica de espécies através de endarterectomia carotídea tem mostrado a presença de dois grandes odontopatógenos, *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus Sanguis*, em placas ateroscleróticas.

Todos estes factores podem iniciar a adesão e agregação plaquetária, promovendo a formação de células espumosas e a acumulação de colesterol na camada íntima arterial o que favorece a aterosclerose e a trombose, podendo produzir-se assim uma enfermidade coronária (Seymour et al., 1998).

A extensão e cronicidade desta doença seria a resposta plausível para a evolução das doenças vasculares (Kinane et al., 2000).

Os orçamentos e recursos investidos na gestão das doenças cardiovasculares são enormes. Isto sublinha a importância desta doença para a população e profissionais de saúde. É por isso importante que se perceba todos os possíveis efeitos que a doença periodontal pode ter sobre as doenças cardiovasculares, para se poderem implementar estratégias de tratamento dos tecidos periodontais e a fomentar o tratamento periodontal.

---

### 3.Objectivos e Hipótese

Tendo em conta a inexistência de trabalhos realizados em Portugal acerca das doenças periodontais, e da sua relação com doenças sistémicas, o objectivo global desta tese centrou-se no tratamento destas questões.

De modo específico tem como objectivos:

1. Caracterizar uma amostra de indivíduos com e sem periodontite em aspectos clínicos, que recorre ao Serviço da Clínica Cirúrgica e Periodontal III da Clínica de Medicina Dentária do Instituto Superior de Ciências da Saúde-Norte, para receber tratamento;
2. Avaliar e comparar os níveis dos marcadores serológicos da inflamação (proteína C-reactiva, IL-1, IL-6, e fibrinogénio) em dois grupos de indivíduos com e sem periodontite.

**H única:** Existem diferenças estatisticamente significativas nos níveis de marcadores serológicos da inflamação entre os dois grupos, com periodontite e sem periodontite.

---

## 4. Materiais e Métodos

### 4.1. Caracterização da Amostra

A amostra estudada é uma população humana, constituída por 26 indivíduos voluntários, saudáveis, de idades compreendidas entre os 20 e os 80 anos, que recebem cuidados de saúde médico dentários na Clínica de Medicina Dentária do Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte, na cidade de Gandra, Portugal, nos anos de 2007 e 2008. Pretende-se examinar 2 grupos: um grupo estudo constituído por pacientes com periodontite avaliada clinicamente e um grupo controlo constituído por pacientes sem periodontite.

Critérios de inclusão:

1. Cada indivíduo deverá ter pelo menos 20 dentes, nenhum dos quais com lesões peri-apicais não tratadas.
2. Os indivíduos do grupo de estudo devem apresentar periodontite e pelo menos 5 dentes com bolsas superiores ou iguais a 5mm.
3. Os indivíduos do grupo controlo devem ter ausência de periodontite
4. Os indivíduos do grupo controlo têm que ter sulcos gengivais menores que 3mm e ausência de perda de aderência.
5. Todos os indivíduos que no período de avaliação do estudo entrem nos critérios de exclusão.

Critérios de exclusão:

1. Presença de doenças sistémicas conhecidas nos indivíduos de ambos os grupos;
2. História e/ou presença de qualquer outra infecção nos 3 meses precedentes ao estudo nos indivíduos de ambos os grupos;
3. Tratamento com qualquer medicação que afecte os níveis dos marcadores inflamatórios no soro nos indivíduos de ambos os grupos.
4. Terceiros Molares
5. Mulheres grávidas ou em aleitamento.

---

### 4.1.1. Avaliação Clínica

Os exames clínicos foram realizados segundo o protocolo clínico do Serviço da Clínica Cirúrgica e Periodontal III do Instituto Superior de Ciências da Saúde - Norte, que consta de:

#### **Anamnese**

Ao paciente é efectuado um questionário no sentido de recolher os antecedentes pessoais e familiares médicos e médico dentários. Foi questionado o motivo de consulta, queixa principal, hábitos de higiene, hábitos tabágicos. A todos os pacientes foi colocada a questão se tinham tomado antibióticos nos últimos 6 meses, tendo sido excluídos os que o tinham feito. Estes dados foram registados na ficha clínica de periodontologia.

#### **Profundidade do sulco gengival**

A medição do sulco gengival é a distância desde a margem gengival até ao fundo do sulco e faz-se com uma sonda periodontal graduada em todas as faces do dente por toda a dentição.

A todos os pacientes foi efectuada a sondagem clínica com sonda periodontal CP<sub>11</sub> milimétrica (Asa Dental®) em 6 faces de cada dente (vestibular, distovestibular, mesiovestibular, língua, mesiolingual e distolingual). A técnica utilizada é a descrita por todos os estudos científicos, que consiste na colocação da sonda dentro do sulco paralela ao longo eixo do dente em cada face, e seguida da leitura. Todos os dados foram registados em milímetros no diagrama clínico da ficha clínica do serviço de periodontologia (Fetner, 1994).

#### **Quantificação da perda de aderência**

A quantificação da perda de aderência é dada pela profundidade da bolsa quando não existe migração apical da gengiva visível. Se esta existe, denomina-se por recessão gengival, o valor da perda de aderência é registado pela medida da perda de aderência adicionada à medida da recessão gengival, distância que

---

vai desde a junção esmalte-cimento até à margem gengival, registada para todas as faces onde esteja presente em cada dente (Lindhe, 2003).

### **Quantificação do índice de sangramento à sondagem**

A sondagem ao sangramento foi feita com sonda periodontal CP<sub>11</sub> milimétrica (Asa Dental ®) em seis locais, (vestibular, mesiovestibular, distovestibular, lingual mesiolingual e distolingual). Esta sondagem permite uma avaliação percentual de sítios que sangram e não sangram a uma leve sondagem sulcular, Índice de Sangramento Gengival (Ainamo e Bay, 1975). Foram registados os locais que apresentavam sangramento à sondagem e calculada a sua percentagem da totalidade dos locais e de locais por dente:

$$\frac{\text{Nº locais sangrantes}}{\text{Nº Total de locais}} \times 100$$

### **Quantificação da placa**

A quantificação da placa realizou-se por revelação com uma solução de fucsina básica a 2% (Dento-plaque®, Laboratoire Inava Odonto-Stomatologie), colocada em todas as superfícies dentárias (vestibular, mesiovestibular, distovestibular, lingual mesiolingual e distolingual) com um cotonete, que cora os locais que apresentam placa bacteriana. Estes dados foram registados no diagrama clínico os locais que se apresentaram corados e calculada a percentagem:

$$\frac{\text{Nº locais corados}}{\text{Nº Total de locais}} \times 100$$

---

### **Perda de osso alveolar**

Com objectivo de complementar a formulação do diagnóstico, os 57 indivíduos foram submetidos a um exame radiológico que constou de uma série de radiografias periapicais com o uso de angulador de Rinn, possibilitando a qualificação da perda de osso alveolar em ausente, quando se visualizava toda a lâmina dura, em simples, quando a reabsorção óssea era no sentido horizontal, e complexa, quando a perda óssea era no sentido vertical.

### **Quantificação da mobilidade dentária**

A mobilidade dentária foi classificada por método simples utilizando a técnica de com a polpa do dedo indicador e do polegar, fazer um esforço para o movimentar em todos os sentidos. A mobilidade foi classificada segundo a facilidade de extrusão do movimento do dente na escala seguinte; Grau 0 - Mobilidade fisiológica; Grau 1 – Mobilidade perceptível não visível; Grau 2 – Mobilidade <que 1mm perceptível e visível; Grau 3 – Mobilidade> que 1mm; Grau 4 – Mobilidade axial.

### **Recessão gengival**

A recessão gengival é a migração da margem gengival na direcção apical e traduz perda de nível de inserção visível. Esta medida é realizada com sonda periodontal CP<sub>11</sub> milimétrica (Asa Dental ®) desde a junção esmalte-cemento até à margem gengival, isto em todas as seis faces do dente (vestibular, mesio-vestibular, disto-vestibular, lingual, disto-lingual, mesio-lingual,) que apresentem migração da gengiva visível. O registo é feito em milímetros no diagrama clínico periodontal.



---

## 4.1.2. Colheitas Sanguíneas

É realizada, por um técnico de análises clínicas, uma colheita sanguínea a cada indivíduo após a anamnese e preenchimento da ficha periodontal, e antes de qualquer tratamento periodontal. As colheitas sanguíneas serão analisadas para determinar as concentrações de vários marcadores cardiovasculares de risco reconhecido e indicadores de inflamação sistêmica, incluindo PC-R, fibrinogénio, IL-1 e IL-6. As amostras são colhidas, para dois tubos, um de soro Vacutainer® com gel, e outro de coagulação com anticoagulante de citrato. São transportadas no interior de um recipiente térmico hermeticamente fechado para o laboratório de análises clínicas, onde serão processadas.

## 4.1.3. Processamento das Amostras

No laboratório de análises clínicas, os tubos passam por um processo de preparação antes do processamento.

### 1º) Centrifugação

Realizada numa centrifugadora refrigerada (MP4R Elnor®), para que não se alterem os factores da coagulação, durante 10 minutos a 3500 rotações por minuto. No processo de centrifugação, ocorre a separação dos glóbulos rubros do soro.

Separa-se o plasma para tubos Vitek® de plástico, para o estudo da coagulação.

### 2º) Congelação

As amostras são depois congeladas (Bio-Freezer®) a uma temperatura de -75°C, até ao dia em que é realizado o processamento.

### 3º) Descongelação

No dia do processamento, as amostras são retiradas do congelador e descongeladas em banho-maria a 37°C (Portex®) durante 5 minutos.

---

#### 4º) Processamento

As amostras de coagulação são processadas no BCS®, que através de um sistema computadorizado vai pipetar o plasma e adicionar o reagente do fibrinogénio (Multifibren U®). São incubados e processados, processo que demora aproximadamente 5 minutos.

As amostras de soro são colocadas juntamente com os reagentes para a IL-1 e IL-6 no Triturus® e o equipamento faz automaticamente o seu processamento, pelo método imunoenzimático ELISA, que permite a detecção de anticorpos específicos no plasma sanguíneo. A PC-R é processada no DM2®.

#### 4.1.4. Análise Estatística

A recolha de dados foi efectuada pelo investigador, não tendo sido efectuado qualquer estudo prévio de amostragem, pelo que a análise estatística se limitará à avaliação dos casos em estudo. A análise estatística dos dados foi feita utilizando o PASW *Statistics 18*® versão do SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*). Dada a natureza das variáveis envolvidas, optou-se pelo uso de ferramentas estatísticas baseadas na análise mais adequada às escalas de medida utilizadas.

Atendendo à natureza das variáveis envolvidas a análise consistirá:

- no estudo descritivo dos dados – variáveis qualitativas e quantitativas (gráficos de barras, circulares, tabelas de frequências, histogramas);
- no estudo comparativo – testes de comparação t-student (para duas amostras independentes) ou caso não se verifique o pressuposto da normalidade pelo seu equivalente não paramétrico Mann-Whitney. Poderá ser ainda utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov para duas amostras independentes quando não se verifique o pressuposto da Normalidade e existam *outliers* (valores discordantes).

A regra de decisão utilizada, consiste em detectar evidência estatística significativa para valores de probabilidade (valor prova do teste) inferior a 0.05.

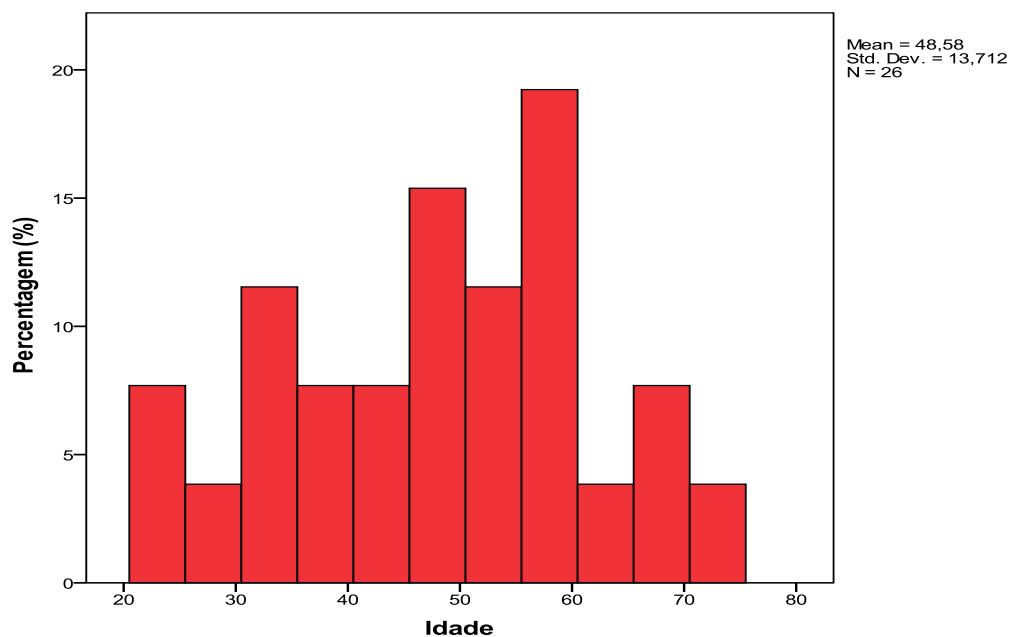
## 5.Resultados e Discussão

### 5.1.Caracterização da população estudada

A média das idades é de 48.58 anos com desvio padrão de 13.71 anos. A distribuição dos indivíduos segundo as idades e sexo encontra-se na tabela 3 e tabela 4 respectivamente.

Idade	Mean	48,58
	Median	49,50
	Standard Deviation	13,71
	Maximum	74,00
	Minimum	23,00
	Percentile 25	39,00
	Percentile 75	59,00

**Tabela 3** – Distribuição dos indivíduos segundo a idade.



**Figura 1** – Distribuição segundo a idade.

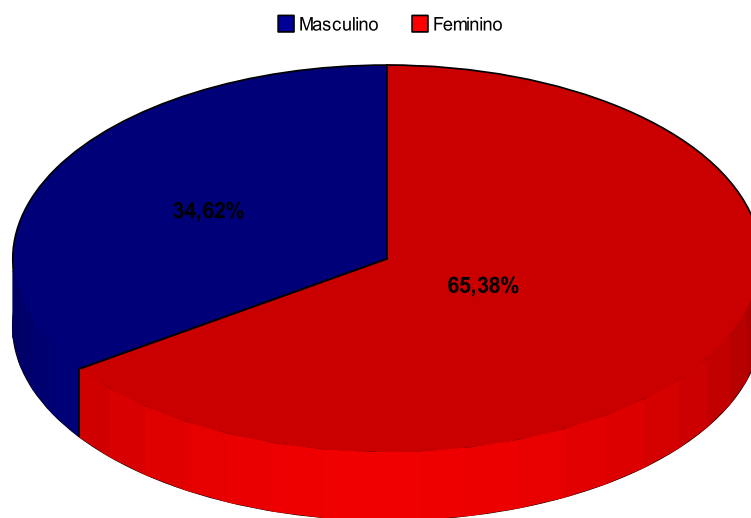
No que respeita à idade dos indivíduos estudados a sua distribuição apresenta-se no histograma anterior. A amostra apresenta valores mínimos de 23 e máximos de 74 anos de idade, com uma média de idades de 48, 58 anos e um desvio padrão de 13,71. Da análise destes resultados pode afirmar-se que se trata de uma distribuição muito dispersa com uma grande amplitude de

---

desvio. Os critérios de inclusão que pressupunham um sinal claro de doença instalada para o grupo dos casos, pode ter sido responsável por uma amostra reduzida. Pode notar-se contudo que a alteração estudada, ainda que apresenta certos aumentos na incidência em certas etapas da vida, podemos detecta-la em qualquer idade.

sexo	N	%
Feminino	17	65.4
Masculino	9	34.6
Total	26	100

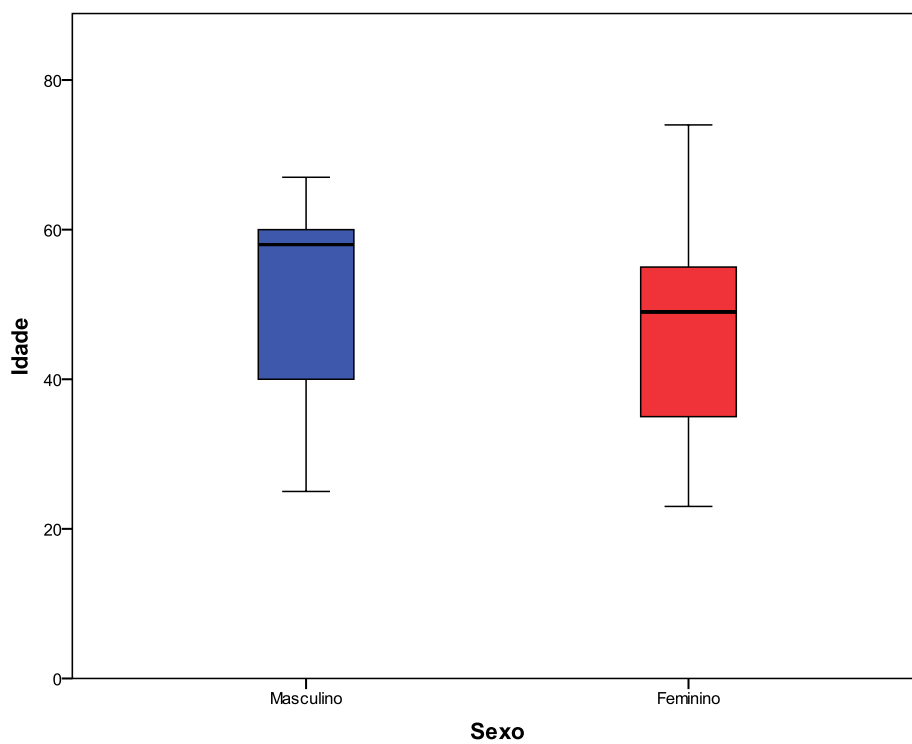
**Tabela 4** – Distribuição dos indivíduos segundo o sexo.



**Figura 2** – Distribuição segundo o sexo.

		Sexo	
		Masculino	Feminino
Idade (anos)	Mean	51,1	47,2
	Median	58,0	49,0
	Standard Deviation	13,5	14,0
	Maximum	67,0	74,0
	Minimum	25,0	23,0
	Percentile 25	40,0	35,0
	Percentile 75	60,0	55,0
	Count	9,0	17,0

**Tabela 5** – Estatísticas resumo para a idade segundo o sexo.



**Figura 3** – Distribuição segundo a idade e o sexo.

		Grupo		
		Controlo	Periodontite	Total
Sexo Masculino	N	5	4	9
	% segundo Sexo	55,6%	44,4%	100,0%
	% segundo Grupo	38,5%	30,8%	34,6%
	% do Total	19,2%	15,4%	34,6%
Feminino	N	8	9	17
	% segundo Sexo	47,1%	52,9%	100,0%
	% segundo Grupo	61,5%	69,2%	65,4%
	% do Total	30,8%	34,6%	65,4%
Total	N	13	13	26
	% segundo Sexo	50,0%	50,0%	100,0%
	% segundo Grupo	100,0%	100,0%	100,0%
	% do Total	50,0%	50,0%	100,0%

**Tabela 6** – Tabela cruzada de Grupo vs sexo.

A amostra inicial de 26 indivíduos é constituída na sua maioria por 17 mulheres (65,4%) e por 9 homens (34,6%).

Efectuado o teste exacto de Fisher para avaliar a existência de relação entre grupo e o sexo ( $\chi^2 = 0,170$ ,  $gl=1$ , valor  $p > 0,05$ ), verificou-se que não existe relação estatisticamente significativa entre o grupo e o sexo.

### 5.1.1. Associação entre grupo com periodontite e sem periodontite

Para avaliar a existência de normalidade para os valores obtidos dos marcadores serológicos da inflamação estudados foi efectuado o teste de ajuste de Kolmogorov-Smirnov (KS) e verificou-se a não existência de normalidade para todos com excepção do Fibrinogénio (valor  $p > 0.05$ ). Os resultados encontram-se na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.**

Pode-se tentar explicar esta situação pela variabilidade a que estes marcadores inflamatórios estão sujeitos, uma vez que a sua alteração pode decorrer de um conjunto de situações clínicas que afectem a saúde dos indivíduos.

	IL1	IL6	PCR	Fibrinogénio
Mean	2,4	3,2	3,6	624,7
Median	2,1	,0	,0	603,0
Standard Deviation	3,6	6,2	6,3	160,0
Maximum	19,0	22,6	26,5	1094,0
Minimum	,0	,0	,0	385,0
Percentile 25	,1	,0	,0	512,0
Percentile 75	2,5	3,7	5,8	693,0
Total N	26	26	26	26

**Tabela 7** – Estatísticas resumo para os marcadores serológicos.

	IL1	IL6	PCR	Fibrinogénio
N	26	26	26	26
Kolmogorov-Smirnov Z	1,752	1,787	1,700	0,751
Valor p	0,004	0,003	0,006	0,625

**Tabela 8** – Resultados do teste de ajuste de KS.

Realizaram-se também testes do tipo Mann—Whitney para amostras independentes, para verificar se existem diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com periodontite e o grupo controlo para os diferente marcadores inflamatórios estudados.

A hipótese nula a testar foi: existem diferenças estatisticamente significativas nos níveis de marcadores serológicos da inflamação entre os dois grupos, com periodontite e sem periodontite.

	Grupo							
	Controlo				Periodontite			
	IL1	IL6	PCR	Fibrinogénio	IL1	IL6	PCR	Fibrinogénio
Mean	1,1	,6	1,9	562,8	3,6	5,8	5,4	686,5
Median	1,4	,0	,0	543,0	2,4	,0	3,8	637,0
Standard Deviation	1,1	1,4	4,1	135,5	4,7	8,0	7,6	163,3
Maximum	2,6	4,8	14,0	880,0	19,0	22,6	26,5	1094,0
Minimum	,0	,0	,0	385,0	,0	,0	,0	498,0
Percentile 25	,0	,0	,0	466,0	2,1	,0	,0	600,0
Percentile 75	2,1	,0	,0	650,0	3,0	10,7	6,2	708,0
Total N	13	13	13	13	13	13	13	13

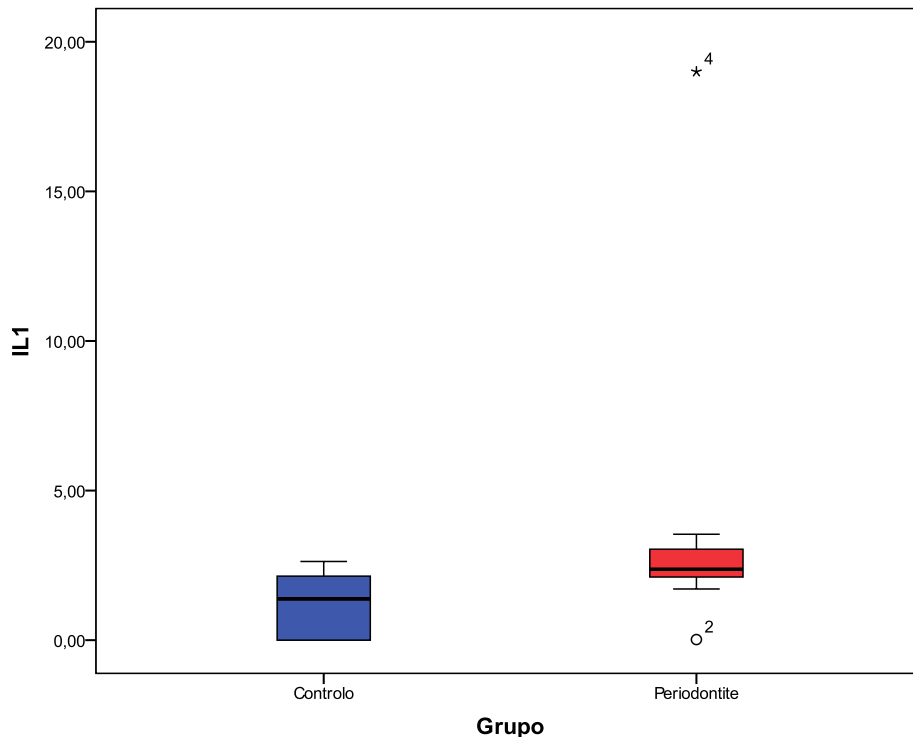
**Tabela 9** – Estatísticas resumo os marcadores serológicos segundo o grupo.

### 5.1.2. Comparação dos valores médios IL-1

Efectuado o teste não paramétrico, teste de Mann-Whitney, para comparação dos valores médios do marcador IL1 nos dois grupos, obteve-se  $Z=-2,651$  cujo valor  $p < 0.05$ , pelo que foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos valores médios deste marcador nos dois grupos, no sentido que o valor médio de IL1 no grupo de controlo é significativamente inferior ao observado no grupo com periodontite. Este resultado pode ser visualizado no gráfico da figura 4.

No gráfico da figura 4 verifica-se a existência de *outliers* (representados por círculos e estrelas, no caso de valores severos) no grupo com periodontite. São valores do marcador que se encontram fora do conjunto de valores centrais observados para este. Não obstante estes valores, o teste de Mann-Whitney, sendo um teste não paramétrico possibilita efectuar a comparação nos grupos sem perturbação destes valores extremos.



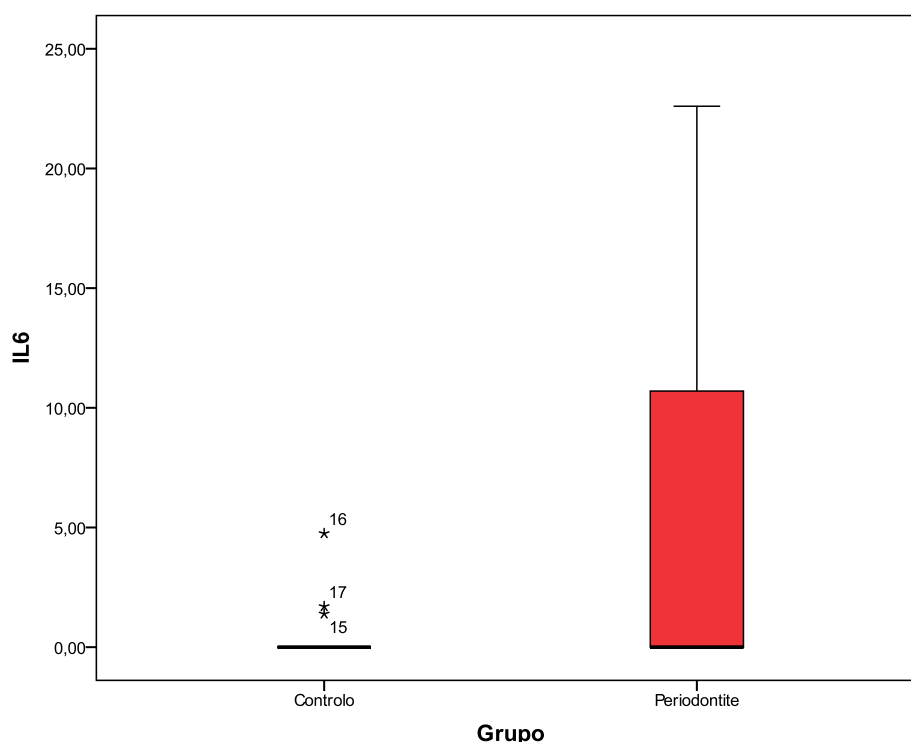


**Figura 4** – Distribuição dos valores de IL1 segundo o grupo.

### 5.1.3. Comparação valores médios IL-6

Efectuado o teste não paramétrico, teste de Mann-Whitney, para comparação dos valores médios do marcador IL6 nos dois grupos, obteve-se  $Z=-1,661$  cujo valor  $p > 0.05$ , pelo que não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos valores médios deste marcador nos dois grupos, apesar do valor médio de IL6 no grupo de controlo ser inferior ao observado no grupo com periodontite esta diferença não é significativa. Este resultado pode ser visualizado no gráfico da figura 5.

Verifica-se a existência de *outliers* no grupo de controlo. Os valores neste grupo estão todos centrados no valor zero, enquanto no grupo com periodontite se verifica maior dispersão de valores (largura da caixa). No grupo com periodontite ainda se verifica também que 50% dos valores da amostra apresentam valores de IL6 inferiores ou iguais a zero (pelo que a mediana = 0). Este comportamento do marcador nos dois grupos não permitiu identificar diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios nos dois grupos.



**Figura 5** – Distribuição dos valores de IL6 segundo o grupo.

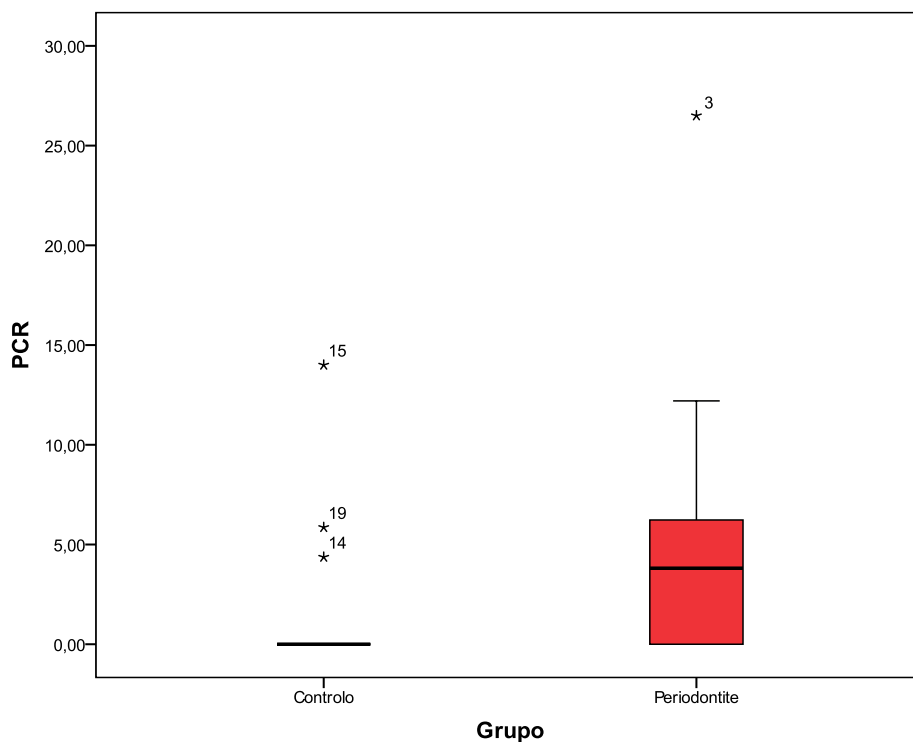
D'aiuto e colaboradores em 2004 e 2007 (D'aiuto et al., 2004; D'aiuto et al., 2007) pesquisaram se existiam diferenças na relação de alguns marcadores inflamatórios após tratamento periodontal. Foram verificar, se a passagem de um estado patológico de inflamação para um estado são, reflectia alterações em alguns marcadores inflamatórios. Observaram um decréscimo nos níveis de IL-6, PC-R e IL-1 em pacientes com periodontite após tratamento periodontal e concluíram que a periodontite causa inflamação sistémica. Um estudo semelhante foi feito por Ide e colaboradores em 2003 (Ide et al., 2003). Após tratamento periodontal, verificaram uma melhoria significativa no estado de saúde do periodonto, contudo não obtiveram diferenças estatisticamente significativas num decréscimo dos valores da IL-1, IL-6, PC-R e fibrinogénio e concluíram que a melhoria da condição periodontal não influencia os níveis dos marcadores vasculares. Os resultados que obtivemos revelaram que foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos valores médios da IL-1. Na comparação dos valores médios da IL-6 nos dois grupos, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas deste marcador nos dois grupos, apesar do valor médio de IL-6

no grupo de controlo ser inferior ao observado no grupo com periodontite, esta diferença não é significativa.

Estes resultados, por si só não implicam que se tirem conclusões definitivas pois qualquer que seja o estudo é sempre susceptível de erros, contudo pode acrescentar valor a tudo o que se tem escrito e estudado acerca da relação de um aumento da inflamação sistémica em doentes com periodontite e a predisposição para um risco maior de doença cardiovascular.

#### 5.1.4. Comparação dos valores médios da PC-R

Efectuado o teste não paramétrico, teste de Mann-Whitney, para comparação dos valores médios do marcador PCR nos dois grupos, obteve-se  $Z=-1,551$  cujo valor  $p > 0.05$ , pelo que não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos valores médios deste marcador nos dois grupos, apesar do valor médio de PCR no grupo de controlo ser inferior ao observado no grupo com periodontite esta diferença não é significativa. Este resultado pode ser visualizado no gráfico da figura 6.



**Figura 6** – Distribuição dos valores de PCR segundo o grupo.

---

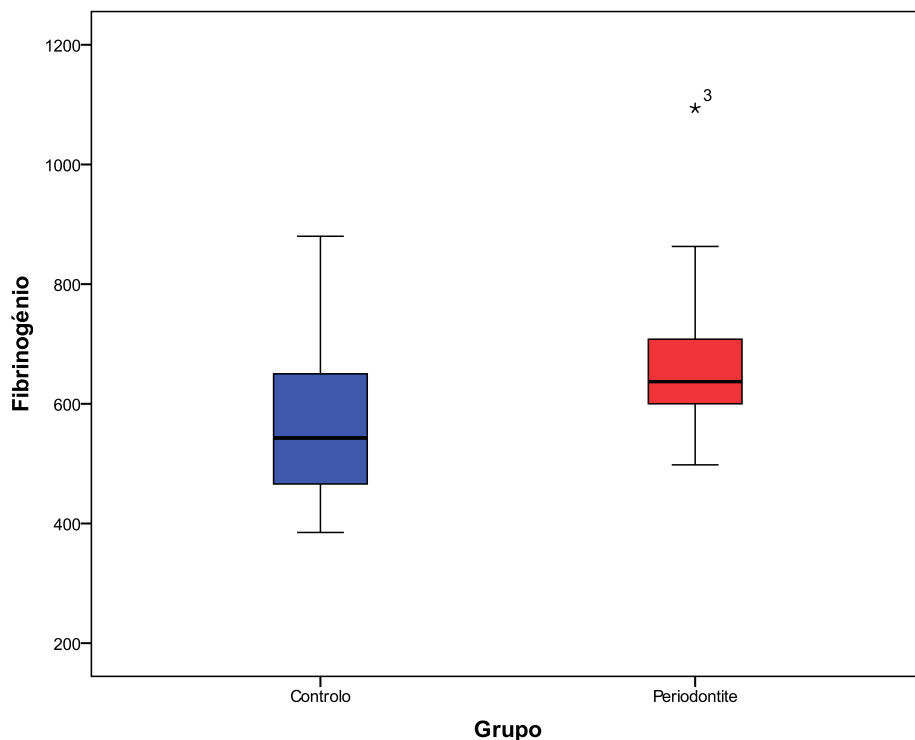
No gráfico da figura 6 verifica-se a existência de *outliers* no grupo de controlo. Os valores neste grupo estão na maioria centrados no valor zero, enquanto no grupo com periodontite se verifica maior dispersão de valores (largura da caixa). No grupo com periodontite ainda se verifica também que 50% dos valores da amostra apresentam valores de PCR inferiores ou iguais a 3.8 (pelo que a mediana = 3.8). Este comportamento do marcador nos dois grupos não permitiu identificar diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios de PCR nos dois grupos.

Noack e colaboradores em 2001, concluíram que o nível de PC-R está aumentado em pacientes com periodontite e é tanto maior quanto maior for a severidade e extensão da doença. No nosso estudo houve comparação entre periodonto são e periodontite. Para a PC-R verificou-se que não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos valores médios deste marcador nos dois grupos, apesar do valor médio de PCR no grupo de controlo ser inferior ao observado no grupo com periodontite, esta diferença não é significativa. Noack e colaboradores fizeram uma associação positiva com valores elevados de PC-R e a presença de patógenos periodontais, o que pode indicar que a sua presença favorece a inflamação.

### 5.1.5. Comparação dos valores médios do Fibrinogénio

Dado que no Fibrinogénio se verificou a normalidade dos dados, pode-se optar pelo teste t-student para comparação de duas amostras independentes.

Efectuado o teste t-student ( $t=-2.103$ ,  $gl=24$ , valor  $p < 0.05$ ) foram detectadas diferenças estatisticamente significativas nos valores médios deste marcador nos dois grupos, no sentido que os valores médios são significativamente menores no grupo de controlo. Este resultado pode ser ilustrado pelo gráfico da figura 7.



**Figura 7** – Distribuição dos valores de Fibrinogénio segundo o grupo.

Wu e colaboradores em 2000, verificaram uma relação significativa entre os níveis de fibrinogénio em pessoas que apresentavam indicadores de doença periodontal, como sangramento e cálculo infragengival quando comparados com pessoas com periodonto saudável e concluíram que este factor pode ter importância no risco de doença cardiovascular. Relativamente ao fibrinogénio houve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo com periodontite e o grupo sem periodontite. O processamento das amostras é feito imediatamente após a colheita, não estando por isso sujeito a tantos erros, o que nos pode indicar que indivíduos com um processo inflamatório crónico podem apresentar uma elevação deste marcador inflamatório tendo em conta os valores de referência.

---

## 6.Considerações Finais

Têm sido descritos vários factores de risco para a doença periodontal (Beck *et al.*, 1990; Grossi *et al.*, 1995). Neste estudo, e ainda que o número de pacientes estudados não seja o melhor para estabelecer uma discussão sólida sobre os factores de risco na periodontite, podemos afirmar que no que respeita à idade, que quanto mais elevada maior probabilidade existe de desenvolver doença periodontal, e também que há uma maior predisposição no sexo feminino.

A etiologia da inflamação do periodonto é a placa bacteriana. Lindhe e colaboradores, num estudo experimental usando modelo animal com cães, puderam observar que uma acumulação prolongada de placa bacteriana propaga as bactérias subgingivais, promovendo a continuidade do processo inflamatório, causando perda de inserção do tecido conjuntivo e, desta forma, induzindo o estabelecimento da periodontite. Estes trabalhos, tidos como clássicos, são ainda hoje considerados importantes, pois estabelecem uma causa efeito entre a placa bacteriana e as doenças periodontais, e o processo inflamatório. A presença massiva e constante de bactérias na cavidade oral estão associadas sempre a um certo grau de inflamação. Estudos realizados em voluntários onde foi suprimida a higiene oral durante um mês, foi controlado o crescimento ou desenvolvimento da placa bacteriana bem como o processo inflamatório resultante. Estes estudos comprovaram que a eliminação da placa bacteriana conduz à restauração do estado normal e portanto à remissão dos sinais e sintomas do estado inflamatório (Dahlèn *et al.*, 1992).

A periodontite implica um estado de inflamação crónica que origina endotoxemias e bacteremias de baixo grau. Gorksa e colaboradores (Gorksa *et al.*, 2003) verificaram o aumento quer no soro como em amostras de tecido de algumas citocinas importantes no início da destruição periodontal, como a IL-1, em pacientes com periodontite crónica quando comparados com controlos sem doença, como corrobora o nosso estudo. Verificaram que a severidade da doença era proporcional à elevação destes marcadores inflamatórios nos tecidos. A doença periodontal crónica não tratada pode por isso, servir como

---

um reservatório de entrada para o nosso sistema de citocinas inflamatórias que por sua vez podem vir a promover a alteração da homeostasia do meio e predispor a formação de placas de aterosclerose.

Houve interesse da comunidade científica em saber se existe de facto uma elevação de alguns marcadores inflamatórios na corrente circulatória. Vários marcadores inflamatórios foram estudados e diversas conclusões foram retiradas. Parece contudo existir uma opinião generalizada que existem diferenças nos marcadores inflamatórios entre pessoas com periodontite e pessoas com o periodonto saudável e que essas alterações podem predispor a formação de placas de aterosclerose.

Este aumento dos marcadores inflamatórios não representa o factor desencadeante exclusivo da resposta inflamatória sistémica. Uma larga variedade de estímulos patológicos coincidentes e de origens diversas (como infecção ou danos teciduais) provocam respostas inflamatórias locais, que pela libertação de citocinas inflamatórias podem alterar a hemostase vascular normal. Este fenómeno será responsável pela presença de um nível de inflamação sistémica vascular latente.

Por efeito cumulativo, a presença de inflamações crónicas como a periodontite poderá provocar um patamar de inflamação sistémica que poderá culminar na ocorrência de processos ateroscleróticos de significado clínico.

Além disto, é razoável acreditar-se que determinados factores ambientais (tabagismo, obesidade, dieta, entre outros) e mesmo genéticos (polimorfismos) poderão exacerbar a resposta inflamatória sistémica de cada individuo. Beck (Beck et al., 2000) sugeriu mesmo a existência de um fenótipo hiper-inflamatório em doentes com periodontites severas manifestado pela libertação excessiva de citocinas inflamatórias. Kornman sugere que este fenótipo está relacionado com polimorfismos específicos nas IL-1 (Kornman et al., 1999).

As infecções periodontais contribuem também na patogénese da aterosclerose e eventos tromboembólicos ao proporcionar agressões vasculares sistémicas por acção directa de agentes patogénicos (*P. gingivalis*), proteína lipopolissacarídea e citocinas inflamatórias presentes na corrente sanguínea.

Embora a plausibilidade biológica de uma relação de natureza causal seja coerente, os dados bibliográficos actuais são inconclusivos.

---

Atendendo á prevalência das patologias que focaliza, a potencial natureza causal da associação teria representação substancial a nível populacional. Ainda assim, não há estudos que consigam demonstrar que um tratamento preventivo da periodontite resulta em menos episódios cardiovasculares. Há, no entanto, estudos que relatam menor necessidade de cuidados médicos em pacientes que mantêm a saúde periodontal (Demmer et al., 2006).

Estudos prospectivos, interventivos e de análise em grande escala terão de ser desenvolvidos especificamente para responder às questões levantadas.

Para além de todo este mecanismo é necessário ter em consideração que a doenças cardiovasculare, nomeadamente a aterosclerose é um processo multifactorial, em que a periodontite e a infecção sistémica contribuirão numa fracção para a sua progressão, mas em que muitos outros factores desempenharão um papel causal independente.

A prova de que a progressão e resolução de uma periodontite influencia química e celularmente a composição sanguínea sistémica representa um ponto crítico na periodontologia e na medicina em geral. Surge a potencial aplicação de análises sanguíneas para diagnosticar, tratar e monitorizar pacientes periodontais, bem como controlar o risco de efeitos cardiovasculares e efeitos terapêuticos periodontais.

A Medicina Periodontal define-se como o conhecimento e a manutenção do impacto que as infecções orais têm na saúde sistémica. Preencher esta lacuna do conhecimento será um grande desafio científico para a periodontologia, mas também uma oportunidade sem precedentes para o desenvolvimento de novas terapias.

Assim sendo, o médico dentista assumirá um papel preponderante na manutenção da saúde dos doentes e, eventualmente, os cuidados periodontais poderão tornar-se numa necessidade médica.

Entretanto, na base da evidência, a recomendação do tratamento periodontal apenas no sentido da prevenção de doenças cardiovasculares não possui fundamento científico. O tratamento periodontal deverá ser recomendado pela importância do seu benefício para a saúde oral do paciente, reconhecendo que um individuo não se pode considerar saudável sem boa saúde oral, de acordo com as recomendações da American Heart Association.



---

Acima de tudo, as investigações sobre a relação entre as doenças cardiovasculares e as doenças periodontais deixam claro que a saúde oral está fortemente inter-relacionada com a saúde sistêmica. A cavidade oral está verdadeiramente ligada ao resto do corpo.

Esta consideração assume especial importância na sensibilização da sociedade para a importância da manutenção da saúde oral.

---

## 7. Conclusões

Os resultados obtidos e a sua interpretação sugerem as seguintes conclusões e considerações:

1 - Dos indivíduos estudados podemos afirmar que no que respeita à idade, quanto mais elevada maior probabilidade existe de desenvolver doença periodontal, e também que há uma maior predisposição no sexo feminino;

2 - Os indivíduos com periodonto saudável apresentaram níveis médios dos marcadores inflamatórios estudados mais baixos que o grupo com periodontite;

3 - Nos indivíduos estudados com periodontite verificou-se uma relação entre a doença e o aumento dos níveis médios dos marcadores inflamatórios IL-1, IL-6, PC-R e Fibrinogénio;

---

## 8. Bibliografia

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975 Dec;25(4):229-35.

Albandar JM. A 6-year study on the pattern of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 467–471.

Albandar JM, Muranga MB, Rams TE. Prevalence of aggressive periodontitis in school attendees in Uganda. *J Clin Periodontol*. 2002 Sep;29(9):823-31.

Albandar JM, Rise J, Gjermo P, Johansen JR. Radiographic quantification of alveolar bone level changes. A 2-year quantification of alveolar bone level changes. A 2-year longitudinal study in man. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 195-200.

Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol*. 2000 Dec;71(12):1874-81.

Anderson, J. L., Carlquist, J. F., Muhlestein, J. B., Horne, B. D. & Elmer, S. P. (1998) Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 32, 35-41.

Armitage G. Periodontal infections and cardiovascular disease-how strong is this association?. *Oral Disease* 2000;6:335-50.

Armitage G.C. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.

---

Armitage G.C. Diagnoses of periodontal disease. Chicago: Committee on Research, Science, and therapy, American Academy of Periodontology. 1995-A: 7: 1-39.

Armitage G.C. Dickinson WR, Jenderseck RS, Levin SM, Chambers DW. Relationship between the percentage of subgingival spirochets and the severity of periodontal disease. J Periodontol 1982; 53: 550-556.

Armitage G.C. Grassi M. Periodontal diseases in children and adolescents. Phillip J Restaur Zahnmed. 1987; 4: 193-198.

Bartold PM. Periodontal tissues in health and disease: introduction. Periodontol 2000. 2006;40:7-10

Beck J.D. Koch G. C., Rozier R.G., Tudor G.E. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. J periodontol 1990; 61: 521-528.

Beck J.D. Offenbacher S. Oral health systemic disease: periodontitis and cardiovascular disease. J Dent Educ 1998;62:859-70.

Beck, J.D. Offenbacher S. Williams, R., Gibbs, P.& Garcia, R. (1998) periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? Annals of Periodontology 3, 127-141.

Beck J.D. Risk revisited. Community Dent Oral Epidemiol. 1998; 26: 220-225.

Beck J.D. Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. Periodontology 2000; vol. 23; 2000; 110-120.

Bergström J, Preber H. Tobacco use as a risk factor. J Periodontol. 1994 May;65(5 Suppl):545-50.

---

Chong P, Kezele B. Periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular disease: confounding effects or epiphenomenon?. *Pharmacotherapy* 2000;20:805-18.

Dahlén G., Lidhe J., Sato K., Hanamura H., Okamoto H. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 802-809.

D'Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS. Acute effects of periodontal therapy on biomarkers of vascular health. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 124–129.

D'Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS: Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol* 2004; 31: 402–411

Darveau, R. P., Tanner, A. & Page, R. C. (1997) The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology* 2000 14, 12-32.

Demmer RT, Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease. The herat of the matter. *JADA* 2006; 137: 14S-20S

Ebersole J. L. Cappelli D, Mott G, Kesavalu L, Holt S, Singer R. Systemic manifestations of periodontitis in the non-human primate. *J Periodont Res* 1999; 34:358-62.

Ebersole, J. L. Machen, R. L., Steffen, M. J. & Willmann, D. E. (1997) Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical Experimental Immunology* 107, 347-352.

Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000;71 1882-6.

---

Fetner A.E. The complete periodontal examination, diagnosis, and treatment plan. American Academy of Periodontology. Periodontal Disease Management. 1994; 1: 51-74.

Gamonal J, Bascones A, Silva A. Las quimioquinas en la patogénesis de la periodontitis. Av Periodoncia Implantol Oral 1999;11:89-95.

Gendron, R., Grenier, D. & Maheu-Robert, L. (2000) The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. Microbes and Infection 2, 897-906.

Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalin´ski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2003; 30: 1046–1052.

Gossi, S. G. & Genco, R. J. (1998) Periodontal disease and diabetes mellitus: a two- way relationship. Annals of Periodontology 3, 51-61.

Greenstein G., Lamster I.B. Bacterial transmission in periodontal diseases: a critical review. J Periodontol 1997; 68: 421-431.

Greenstein G, Polson A, Iker H, Meitner S. Associations between crestal lamina dura and periodontal status. J Periodontol 1981; 52: 362-366.

Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. J Periodontol 1984; 55: 684 - 688.

Grossi S.G., Genco R.J., Machtei E.E., Ho A.W., Koch G., Dunford R., Zambon J.J., Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. J Periodontol. 1995; 66: 23-29.

---

Haber J. Cigarette smoking: a major risk factor for periodontitis. *Compendium*. 1994 Aug;15(8):1002

Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9: 1317–1323.

Haffajee, A. D. et al. Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects. *J Clin Periodontol*, v. 25, p. 346-53, 1998.

Haffajee A.D., Socransky S.S., Goodson J.M. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 257-265.

Halazonetis TD., Haffajee A.D., Socransky S.S. Relationship of clinical parameters to attachment loss in the subsets of subjects with destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 563-568.

Hayes, C., Sparrow, D., Cohen, M., Vokonas, P. S. & Garcia, R. I. (1998) The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA dental longitudinal study. *Annals of Periodontology* 3, 257-261.

Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol*. 2003 Apr;30(4):334-40.

Janket, S. J. et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 95, n. 5, p.559-569, May 2003.

Joshiyura, K. J. Doouglass, C. W. & Willett, W. C. (1998) Possible explanations for the tooth loss and cardiovascular disease relationship. *Annals of Periodontology* 3, 175-183.

---

Joshipura K. J. Rimm E, Douglass C, Trichopoulos D, Ascherio A, Willet W. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996;75:1631-6.

Kinane, D.F. Lowe, G. D. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol* 2000, v. 23, p. 121-126, Jun. 2000.

Kinane, D.F. Peterson M, Stathopoulou PG, Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2006;40:107-19

Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005 Mar;32(3):266-72.

Koopman JL, De maat MPM. Fibrinogen structure and thrombosis. In: *Molecular Mechanisms of Hypercoagulable States*. Seghatchian MJ, Samama MM, Hecker SP, eds. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 1997: 140.

Kornman KS e tal. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *J Periodont Res* 1999; 34: 353-357.

Kweider M, Lowe G, Murray G, Kinane D, McGowan D. Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infarction?. *Scot Med J* 1993;38:73-4.

Lang N.P., Joss A., Tonetti M.S. Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontol* 2000 1996; 12: 44-48.

Lindhe J. Anatomy of the periodontium. Chapter 1 in *Clinical Periodontology and Implants Dentistry*. Fourth Edition 2003

Lobene R.R., Weatherford T., Ross N.M., Lamm R.A., Menaker L. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clin Prev Dent* 1986; 8: 3-6



---

Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993 Jan;16(1):329-34.

Lowe, G. D. Dental disease, coronary heart disease and stroke, and inflammatory markers: what are the associations, and what do they mean? *Circulation*, v. 109, n. 9, p. 1076-1078, Mar. 2004.

Luís-Delgado O, Echeverría-García JJ, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. La periodontitis como factor de riesgo en los pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Oral* 2004;9:125-37;

Marsh PD. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment. *Oral Dis* 2003;9:16-22.

Matilla, K. J., Nieminen, M. S., Valtonen, V. V., Rasi, V. P., Kesaniemi, Y. A., Syrjala, S. L., Jungell, P. S., Isoluoma, M., Hietaniemi, K., Jokinen, M. J. & Huttunen, J. K. (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *British Medical Journal* 298, 779-781.

Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006 Aug;77(8):1289-303.

Meitner S.W., Zander H.A., Iker H.P., Polson A.M. Identification of inflamed gingival surfaces. *J Clin Periodontol* 1979; 6: 93-97.

Mendez M, Scott T, LaMorte W, Boconas P, Menzoian J, Garcia R. An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1998;176:153-7.

Mercado F, Marshall R, Klestov A. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:779-87.

---

Mombelli A. Periodontitis as an infectious disease: specific features and their implications. *Oral Dis.* 2003;9 Suppl1:6-10 Review.

Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007 Oct;34(10):835-43.

Noack, B., Genco, R. J., Trevisan, M., Grossi, S., Zambon, J. J. & DeNardin, E. (2001) Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of Periodontology* 72, 1221-1227.

Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., Mckaig, R. & Beck, J. (1996) Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology* 67 (suppl.), 1103-1113.

Offenbacher S, Madianos P, Champagne C, Southerland J, Paquette D, Williams R et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodont Res* 1999;34:146-52.

Offenbacher, S. Periodontal diseases: patogenesis. *Ann Periodontol*, v. 1, n. 1, 821-878, Nov. 1996.

O'Leary TJ, Gibson WA Jr, Shannon IL, Schuessler CF, Nabers CL. A Screening examination for detection of gingival and periodontal breakdown and local irritants. *Periodontics* 1963: 1: 167-174.

Page, R.C. The Pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*, v. 3, n. 1, p. 108-120, 1998.

Ridker, P. M., Rifai, N., Sacks, F., Lepage, S. & Braunwald, E. (2000b) Elevation of tumour necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 101, 2149-2153.

---

Ridker, P. M., Rifai, N., Stampfer, M. J. & Hennekens, C. H. (2000a) Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101, 1767-1772.

Roques CG, El kaddouri S, Barthet P, Duffort JF, Arellano M. Fusobacterium nucleatum involvement in adult periodontitis and possible modification of strain classification. *J Periodontol*. 2000 Jul;71(7):1144-50.

Scadding JG. Essentialism and nominalism in medicine: logic of diagnosis in disease terminology. *Lancet* 1996; 348: 594-596

Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc* 1973; 87: 616-622.

Seymour R, Steele J. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease?. *Br Dental J* 1998;184:33-8.

Slots J, Saygun I, Sabeti M, Kubar A. Epstein-Barr virus in oral diseases. *J Periodontal Res*. 2006 Aug;41(4):235-44

Socransky, S. S. et al. Microbial complexes in subgingival plaque.

Socransky S.S. Haffajee A.D., Cigini M.A., Smith C., Kent R.L. Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J. Clin. Periodontol* 1998; 25:134-144.

Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000 2002;28:12-55.

Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 21-32.

---

The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am J Epidemiol.* 1989 Apr; 129(4): 687-702

Todescane J. H. Doença Periodontal- conceitos e classificações. Edit. Santos, São Paulo, cap.5, 2001.

Valdés M. La isquemia miocárdica. En: García-Conde J, Merino J, González J, eds. *Patología general, semiología clínica y fisiopatología.* Madrid: Interamericana McGraw Hill; 1995. p. 411-7.

Van der Velden U. Purpose and problems of periodontal disease classification. *Periodontology* 2000. 2005Vol.39, 2005, 13-21

Wu, T., Trevisan, M., Genco, R. J., Dorn, J. P., Falkner, K. L. & Sempos, C. T. (2000a) Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease. *Archives of Internal Medicine* 160, 2749-2755.

Wu, T., Trevisan, M., Genco, R. J., Dorn, J.P., Falkner, K. L. & Sempos, C. T. (2000b) Examination of the relation between periodontal health and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein and plasma fibrinogen. *American Journal of Epidemiology* 151, 273-282.

---

## 9. Anexos

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_

Fui informado(a) de que está a decorrer uma pesquisa sobre a relação da Periodontite com as Doenças Cardiovasculares, sob a responsabilidade do Médico Dentista Rui Alexandre Carvalho de Freitas Bezerra.

Compreendo que esta investigação sobre a temática supracitada, tem como propósito aumentar o conhecimento médico.

O conhecimento acerca da experiência de algumas situações poderá ser útil e oferecer uma melhor orientação aos doentes, em geral, que procuram tratamento dentário.

Caso aceite participar desta pesquisa serei examinado clinicamente com o intuito de me ser avaliada a minha condição periodontal. Posteriormente ser-me-á feita uma colheita sanguínea.

Não terei nenhum prejuízo caso não aceite participar desta pesquisa ou vier a desistir em qualquer momento.

Caso aceite participar ser-me-á pedido para assinar juntamente com o pesquisador este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Compreendo o propósito da investigação e qualquer questão que não tenha entendido, foi-me esclarecido pelo Dr. Rui Alexandre Bezerra e tive todas as questões respondidas para minha satisfação.

Li as descrições do estudo de pesquisa, e de livre e espontânea vontade me faço voluntário para participar deste estudo, assim como autorizo a publicação dos resultados obtidos para fins científicos.

Participante \_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_