



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS INTERATIVOS DOS  
ÓRGÃOS E SISTEMAS**

**KALIANE ROCHA SOLEDADE MARQUES**

**DOENÇA PERIODONTAL:  
FATOR ASSOCIADO À ASMA GRAVE?**

Salvador

2012

**KALIANE ROCHA SOLEDADE MARQUES**

**DOENÇA PERIODONTAL:  
FATOR ASSOCIADO À ASMA GRAVE?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

**Orientador: Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Simone Seixas da Cruz**

Salvador

2012

Ficha catalográfica elaborada por Cátina M. Santos Cerqueira (CRB: 5/1440).

M357d Marques, Kaliane Rocha Soledade .  
Doença Periodontal: fator associado à asma grave? / Kaliane Rocha Soledade Marques. -- 2012.  
101 f.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Salvador, 2012.

Orientação: Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho.

Co-orientadora: Profa. Dra. Simone Seixas da Cruz

1. Doença Periodontal. 2. Asma-Doença Respiratória. 3. Epidemiologia. 4. Periodontite. 5. Saúde. I. Universidade Federal da Bahia. II. Gomes Filho, Isaac Suzart, orient III. Cruz, Simone Seixas da, orient. IV. Título.

CDU 617.632

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO  
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos quatro dias do mês de dezembro de dois mil e doze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós- Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública da Dissertação** da Pós-graduanda **Kaliane Rocha Soledade Marques**, através da Comissão Julgadora composta pelos Professores **Isaac Suzart Gomes Filho, Adelmir de Souza Machado e Izabel Regina Fischer Rubira Bullen**. O título da Dissertação apresentado foi **Doença periondontal: fator associado à asma grave?**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho APROVADA

Prof. Dr. Adelmir de Souza Machado APROVADO

Profa. Dra. Izabel Regina Fischer Rubira Bullen Aprovada

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma, lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 04 de dezembro de 2012

Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho

Prof. Dr. Adelmir de Souza Machado

Profa. Dra. Izabel Regina Fischer Rubira Bullen

**KALIANE ROCHA SOLEDADE MARQUES**

**DOENÇA PERIODONTAL:  
FATOR ASSOCIADO À ASMA GRAVE?**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em \_\_\_\_\_.

**Banca Examinadora**

Isaac Suzart Gomes Filho – **Orientador** \_\_\_\_\_  
Pós-Doutor em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil  
Universidade Estadual de Feira de Santana

Izabel Regina Fischer Rubira-Bullen \_\_\_\_\_  
Doutora em Odontologia (Estomatologia) pela Universidade de São Paulo, Brasil /School of Dentistry, University of Michigan, USA.  
Professora Associada da Faculdade de Odontologia de Bauru USP.

Adelmir de Souza Machado \_\_\_\_\_  
Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.  
Universidade Federal da Bahia

Dedico este trabalho a todos os que acreditam que pesquisar não se resume apenas em acúmulo de títulos ou honras ao mérito, mas àqueles que são verdadeiramente movidos pelo desejo de modificar, por meio da ciência, a vida do outro para melhor.

Ao NUPPIIM, em especial, por me permitir compartilhar deste ideal.

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela grande oportunidade desta vida, o amor absoluto, o refúgio, a paz e fortaleza.

À minha mãe, **Arlidete Silva Rocha**, por ter suportado tantos obstáculos sozinha, para que eu chegasse até este momento; pelo amor incondicional, pelo apoio incansável, sendo minha grande professora em tantos momentos.

À minha irmã **Karla Rocha Soledade**, por ser minha alma gêmea, entendendo minhas ausências e sempre torcendo por mim. Não seria eu nem metade do que sou, se a minha outra metade não estivesse de mãos dadas comigo nesta caminhada.

Ao meu marido, **Jorge Luiz Ribeiro Marques Filho**, pelo grande companheiro que é. Eu não teria conseguido sem você. Seu amor fez você largar seu mundo e mergulhar comigo nesta jornada, durante todos esses meses. Você, com certeza, recebe também esse mesmo título de Mestre.

A minha tia **Edvanda Silva Rocha Reis**, que me fez aguçar o gosto pela ciência. Foi ela a primeira cientista que admirei na vida, e assim continuarei.

Ao meu querido orientador **Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho**, grande exemplo de mestre e de ideal. Obrigada pela confiança, dedicação e por ter me acolhido durante toda minha trajetória acadêmica. Meu respeito e admiração serão eternos.

À professora **Dra. Soraya Castro Trindade**, pelo apoio absoluto, paciência e exemplo. Outro espelho em minha trajetória.

Às professoras **Johelle Santana Passos, Simone Seixas Cruz e Viviane Sarmiento**, pelos ensinamentos e grande influência na execução do projeto, fazendo sua construção tornar-se ainda mais sólida.

Aos professores **Dr. Álvaro Cruz e Adelmir Machado**, pela confiança, apoio e por me possibilitarem participar de um projeto de tamanha importância.

A todos os integrantes do **NUPPIIM**. Tenho muito orgulho de participar desta equipe e de ter criado fortes laços de confiança e amizade. O apoio de vocês foi indispensável.

Aos meus grandes amigos, verdadeiros amores – **Michelle Michel, Jonathas Nascimento, Mirella Fernandes, Samuel Rosa, Maurício d'Almeida Magalhães** –, por acreditarem em mim, me acolherem, me suportarem, me encherem de ânimo e me amarem, acima de tudo.

A **Tia Elba, Jorge, Juliana e Bruna**, por terem aberto os braços para me acolherem, dando-me muito mais que um lar, quando precisei.

A todos os colaboradores do **ProAR**, pelo auxílio tão gentilmente prestado.

A todos os **pacientes** que fizeram parte desta pesquisa, pela confiança depositada.

Ao **Prof. Roberto Paulo de Araújo**, coordenador deste programa de Pós-Graduação.

Aos **colegas de Pós-Graduação (Mestrado e Doutorado)**, pelo convívio harmônico, pela importante contribuição na minha formação e pela amizade.

“Não vos orgulheis do que sabeis, porque este saber tem limites muito estreito no mundo em que habitais.”

E.S.E, Cap.VII, 13.



SOLEDADE MARQUES, Kaliane Rocha. **Doença Periodontal:** fator associado à asma grave? 79 f. 2012. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

## RESUMO

A periodontite constitui-se uma doença crônica de grande prevalência na população, com repercussões imunológicas em todo o organismo. Estima-se que a periodontite pode influenciar na hiper-resposta inflamatória em indivíduos com asma, por meio de alterações imuno-inflamatórias, além de servirem como fontes de microrganismos para o desenvolvimento de infecções pulmonares. **Objetivo:** Avaliar a possível associação entre a presença periodontite e a asma grave. **Método:** Estudo caso-controle realizado na sede do ProAR, Salvador, Bahia. O tamanho atual da amostra é de 361 indivíduos, divididos em quatro grupos: grupo controle (sem diagnóstico de asma grave): 107 indivíduos; grupo caso 1 (com diagnóstico de asma grave controlada): 88 indivíduos; grupo caso 2 (com diagnóstico de asma grave parcialmente controlada): 107 indivíduos; grupo caso 3 (com diagnóstico de asma grave não controlada): 59 indivíduos. O diagnóstico de periodontite utilizado baseou-se na presença de quatro ou mais dentes com um ou mais sítios com profundidade de sondagem igual ou maior a 4 mm, nível de inserção clínica maior ou igual a 3 mm e sangramento à sondagem no mesmo sítio. O diagnóstico de asma, bem como sua classificação quanto ao nível de controle, foi obtido no prontuário médico dos pacientes avaliados no dia da coleta. **Resultado:** A frequência da periodontite foi de 46,6% no grupo com asma controlada, 60,7% naquele com asma parcialmente controlada, 59,3% no grupo com asma não controlada e de apenas 29,0% no grupo controle, observando uma diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre os grupos casos e controle. **Conclusão:** Os achados deste estudo, até o presente momento, sinalizam para uma associação positiva entre a periodontite e a asma grave.

**Palavras-chave:** Doença Periodontal; Asma; Epidemiologia; Periodontite; Doença Respiratória.

SOLEDADE MARQUES, Kaliane Rocha. **Periodontal disease: associated factor with severe asthma?** 78 pp. 2010. Master's Thesis – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

## **ABSTRACT**

Periodontitis is a chronic disease is highly prevalent in people with immunological effects throughout the body. It is estimated that periodontitis may influence the hyper-inflammatory response in individuals with asthma, by altering immune-inflammatory, besides serving as sources of microorganisms for developing lung infections. Objective: To evaluate the possible association between the presence of periodontitis and severe asthma. Methods: Case-control study conducted at the headquarters of ProAR, Salvador, Bahia. The current size of the sample of 361 individuals divided into four groups: control group (without severe asthma): 107 individuals; case group 1 (with severe asthma controlled): 88 subjects; case group 2 (diagnosed with partially controlled severe asthma): 107 individuals; case group 3 (diagnosed with severe uncontrolled asthma): 59 individuals. A diagnosis of periodontitis used was based on the presence of four or more teeth on one or more sites with probing depth equal to or greater than 4 mm, clinical attachment level greater than or equal to 3 mm and bleeding on probing in the same place. The diagnosis of asthma, as well as to their classification level control, was obtained from medical records of patients assessed on the day of collection. Results: The prevalence of periodontitis was 46.6% in patients with controlled asthma, 60.7% in those with partially controlled asthma and 59.3% in patients with uncontrolled asthma and only 29.0% in the control group, noting a statistically significant difference ( $p \leq 0.05$ ) between the cases and control groups. Conclusion: The findings of this study, to date, to indicate a positive association between periodontitis and severe asthma.

**Keywords:** Periodontal disease; Asthma; Epidemiology; Periodontitis; Respiratory Disease.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Classificação quanto aos níveis de controle da asma (Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2011).....	25
Figura 1	Modelo teórico da plausibilidade biológica da associação periodontite e asma.....	28
Quadro 2	Estudos de associação entre doença periodontal e asma.....	32
Figura 2	Diagrama do estudo de caso-controle para avaliação da associação entre periodontite (DP) e asma grave .....	34
Figura 3	Diagrama com a distribuição do tamanho da amostra, de acordo com diferentes diagnóstico de asma.....	36
Figura 4	Diagrama do modelo explicativo referente à associação periodontite e asma grave em seus diferentes níveis de controle .....	47

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das características sociodemográficas entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).....	51
Tabela 2	Distribuição das características relacionadas com hábitos de vida e de saúde bucal entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).....	52
Tabela 3	Distribuição das características relacionadas com as condições gerais de saúde avaliadas entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).....	53
Tabela 4	Distribuição de outras características relacionadas com a condição bucal entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).....	55
Tabela 5	Medidas de associação bruta entre periodontite e asma grave controlada, parcialmente controlada e não controlada.....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>DP</b>	Doença Periodontal
<b>ISAAC</b>	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
<b>PROAR</b>	Programa para Controle da Asma na Bahia.
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeos
<b>IFN- <math>\alpha</math></b>	Interferon alfa
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-11</b>	Interleucina 11
<b>CPOD</b>	Índice de Dente Cariados, Perdidos e Obturados
<b>ICNTP</b>	Índice Comunitário de Necessidade de Tratamento Periodontal
<b>SBPT</b>	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
<b>PFE</b>	Pico de fluxo expiratório
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b>MMP</b>	Metaloproteinase da matriz
<b>MEC</b>	Matriz extracelular
<b>FCI</b>	Fator de crescimento insulínico
<b>IgE</b>	Imunoglobulina E
<b>SS</b>	Sangramento à sondagem
<b>PS</b>	Profundidade de sondagem
<b>NIC</b>	Nível de inserção clínica

<b>CS</b>	Cálculo subgengival
<b>IP</b>	Índice de placa
<b>IG</b>	Índice gengival
<b>SP</b>	Sangramento papilar
<b>IDP</b>	Índice de doença periodontal
<b>IC</b>	Índice de cálculo
<b>PIC</b>	Perda de inserção clínica
<b>PSS/B</b>	Profundidade de sondagem de sulco/bolsa
<b>CONEP</b>	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>PNAD</b>	Pesquisa Nacional por Amostra Domiciliar

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
2.1	DOENÇA PERIODONTAL.....	18
2.1.1	A doença periodontal.....	18
2.1.2	Microbiologia e imunologia da doença periodontal.....	19
2.1.3	Epidemiologia da Doença Periodontal.....	19
2.2	A ASMA.....	21
2.2.1	Fisiopatologia da Asma.....	23
2.2.2	Diagnóstico da asma e classificação quanto aos níveis de controle.....	24
2.3	PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E A ASMA.....	26
2.3.1	Estudos que relacionam a doença periodontal à asma.....	28
<b>3</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	33
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	34
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	34
4.2	POPULAÇÃO E ÁREA DO ESTUDO.....	34
4.3	CAMPO DE ESTUDO.....	35
4.4	ETAPAS DA INVESTIGAÇÃO.....	35
4.4.1	<b>Procedimentos de amostragem</b> .....	35
4.4.1.1	<i>Tamanho da amostra</i> .....	35
4.4.1.2	<i>Seleção de indivíduos para a amostra</i> .....	36
4.4.1.3	<i>Crítérios de elegibilidade da amostra</i> .....	37
4.5	COLETA DE DADOS.....	37
4.6	INSTRUMENTOS.....	39
4.7	DESCRITORES CLÍNICOS.....	39
4.7.1	<b>Profundidade de sondagem de sulco/bolsa (PSS/B)</b> .....	39
4.7.2	<b>Índice de recessão ou hiperplasia</b> .....	39

4.7.3	<b>Perda de Inserção Clínica.....</b>	40
4.74	<b>Índice de Sangramento à Sondagem.....</b>	40
4.8	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA PERIODONTAL.....	40
4.8.1	<b>Classificação quanto à presença.....</b>	41
4.8.2	<b>Classificação segundo a extensão.....</b>	41
4.8.3	<b>Classificação segundo a gravidade.....</b>	41
4.9	DIAGNÓSTICO DA ASMA .....	42
4.10	DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS.....	43
4.10.1	<b>Variável dependente.....</b>	43
4.10.2	<b>Variável independente.....</b>	43
4.10.3	<b>Covariáveis.....</b>	43
4.11	PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DE DADOS.....	46
4.11.1	<b>Modelo Explicativo .....</b>	47
4.12	ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS À PESQUISA.....	47
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	49
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	57
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	64
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	65
	<b>APÊNDICES.....</b>	74
	<b>APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO.....</b>	75
	<b>APÊNDICE B – FICHA DE EXAME CLÍNICO.....</b>	77
	<b>APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	78
	<b>APÊNDICE D – TERMO DE APROVAÇÃO NO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA.....</b>	79
	<b>APÊNDICE E – ARTIGO CIENTÍFICO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO .....</b>	80



## 1 INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade do homem contemporâneo, bem como a sua evolução, tem sido associado ao crescente acometimento de doenças crônicas na população. Esse panorama é um reflexo da transição epidemiológica que vem ocorrendo já há alguns anos, alterando a prevalência das enfermidades de natureza infecciosa para o predomínio daquelas crônicas. No universo das inúmeras doenças de grande frequência no homem moderno, destacam-se as comorbidades de caráter irreversível, na tentativa de o organismo reparar o dano causado pelo processo de inflamação. Dentre aquelas de maior prevalência, encontramos a asma grave e a doença periodontal.

As doenças periodontais (DP), de caráter multifatorial, são resultantes do acúmulo do biofilme bacteriano na superfície externa do dente, originando uma resposta imuno-inflamatória à presença de patógenos, levando ao surgimento da gengivite e da periodontite. A periodontite é a forma que acomete a estrutura de suporte do dente, de maneira irreversível, e se constitui uma das mais prevalentes doenças crônicas infecciosas, cuja frequência na população mundial varia de 20% a 50%. É reconhecida como a segunda enfermidade bucal mais prevalente no mundo, acometendo tanto os países desenvolvidos – onde a prevalência de alterações nos tecidos periodontais entre adultos na terceira década de vida pode chegar a 85% – quanto os países em desenvolvimento (LINDHE et al., 2010). Segundo os dados divulgados do último levantamento epidemiológico de base populacional no Brasil, a proporção de indivíduos na faixa etária entre 35 e 44 anos sem problemas periodontais é de apenas 21,94%, sendo que essa prevalência é ainda menor para a macrorregião do Nordeste (BRASIL, 2004).

A ausência de tratamento da periodontite leva à perda inexorável de todas as unidades dentárias, em decorrência da destruição do osso alveolar. Embora o fator etiológico primário reconhecido seja um conjunto de bactérias periodontopatogênicas, a periodontite está associada também a outros fatores, a saber: baixas condições socioeconômicas e comportamentos prejudiciais à saúde, entre eles o tabagismo, alcoolismo, dieta insatisfatória, higiene bucal deficiente e dificuldade de acesso aos serviços de saúde (EMRICH et al., 1991; BERCK et al., 1992; JETTE et al., 1993; GROSSI et al., 1995). O estresse cognitivo e emocional, aumento do índice de massa corpórea, dislipidemia, osteoporose e diabetes

mellitus também têm sido apontados como fatores de risco para o desenvolvimento de periodontite.

Além dos danos diretos causados pela perda dentária, tais como a limitação da capacidade mastigatória, problemas de oclusão, modificações na fala e autoestima, evidências atuais têm apontado para a associação entre periodontite e outras doenças crônicas sistêmicas. A presença da infecção crônica periodontal parece favorecer o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, quadros de resistência insulínica (BALAN et al., 2011) e doenças do trato respiratório (GOMES-FILHO et al., 2010), a exemplo da asma (STENSON et al., 2010b).

A asma é uma inflamação crônica das vias aéreas caracterizada por uma hiper-responsividade brônquica, limitação reversível aos fluxos aéreos, sibilância, tosse e episódios de respiração ofegante e curta. É considerada uma síndrome complexa, com diversos fenótipos clínicos e inflamatórios e de crescente prevalência em todo o mundo nas últimas décadas. O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi realizado em 56 países e, durante a sua primeira fase, mostrou uma variação na prevalência da doença em torno de 1,6% a 36,8%. No Brasil, essa prevalência foi de 20%, nível similar ao observado em países desenvolvidos (ISAAC, 1998).

Atualmente, a asma configura-se como um crescente problema de saúde pública, afetando cerca de 300 milhões de indivíduos em todo o mundo, com estimativas de que, para o ano de 2025, cerca de 100 milhões de indivíduos serão diagnosticados com essa patologia (THOMAS et al., 2010). Vários fatores estão relacionados à sua patogênese, incluindo componentes ambientais e genéticos (MORJARIA et al., 2010). As exacerbações de asma podem ser precipitadas por fatores variados, incluindo a exposição a alérgenos ambientais, infecções e poluentes. Nessa seara, pesquisas têm buscado relacionar outros fatores crônicos os quais podem influenciar no controle da asma grave, contribuindo assim para uma melhor eficácia no tratamento (BATEMAN et al., 2007).

A plausibilidade biológica que interliga a periodontite e a asma grave pode relacionar-se com os componentes imunológicos comuns às duas enfermidades que parecem influenciar a integridade epitelial, tanto no tecido periodontal quanto no respiratório. A destruição tecidual encontrada na periodontite resulta, em sua maior parte, das ações do sistema imunológico e mecanismos efetores relacionados. Similarmente, a inflamação brônquica é resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. Além disso, o *Staphylococcus aureus* – microrganismo comum na cavidade bucal e presente no biofilme dentário de indivíduos com periodontite – é

reconhecido como um importante mecanismo amplificador para a rinosinusite crônica, podendo também influenciar de forma significativa na gravidade da asma. (BARNES, 2009).

A literatura sobre o papel da periodontite no controle da asma ainda é incipiente, apresentando poucos estudos sobre o tema, realizados em outros países, com fatores ambientais e genéticos específicos para cada população investigada (YAGHOBEE et al., 2008; STENSON et al., 2010; ARBES & MATSUI, 2011; MATSUI, 2012). Assim, os resultados ainda iniciais e controversos não permitem a obtenção de conclusões categóricas sobre a influência da inflamação crônica periodontal no controle da asma grave, nem a utilização desses achados para a realidade da população brasileira.

Nessa perspectiva e diante dessa lacuna do conhecimento, o presente estudo consiste em investigar a influência da periodontite no controle da asma grave, por meio da avaliação de indivíduos em monitoramento no centro de referência para essa enfermidade respiratória na Bahia: Programa para Controle da Asma na Bahia (PROAR).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo será apresentado em três subtópicos. O primeiro trará informações sobre a doença periodontal, fator de exposição no presente estudo. O segundo abordará conceitos relativos à asma, o desfecho em investigação. E a última parte versará sobre a plausibilidade biológica da relação entre doença periodontal e asma, além do relato de estudos sobre tal associação.

### 2.1 DOENÇA PERIODONTAL

#### 2.1.1 A doença periodontal

O periodonto é formado por um conjunto de estruturas anatômicas cuja finalidade é manter o dente em função. É constituído por gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. Cada um desses componentes apresenta composição, localização e função diferentes, entretanto atuam consoantes, formando os tecidos de revestimento e sustentação dos dentes, sendo a doença periodontal uma infecção bacteriana que promove a destruição desses tecidos.

Atualmente, as doenças periodontais – gengivite e periodontite – são resultantes de fatores complexos, envolvendo desde a ação bacteriana nos tecidos periodontais até a resposta imunológica do hospedeiro frente aos patógenos. Tanto a progressão quanto a gravidade dessas enfermidades podem ser determinadas, principalmente, pelo aumento da idade (GROSSI et al., 1995), condições socioeconômicas ou educacionais desfavoráveis (OLIVER et al., 1991), presença de doenças sistêmicas (EMRICH et al., 1991), hábito de fumar (JETTE et al., 1993; BERGSTROM et al., 2000), higiene bucal insatisfatória (BERCK et al., 1992), além de outros fatores (ISMAIL et al., 1990; HORNING et al., 1992; TERVONEN & OLIVER, 1993; MOSS et al., 1996; KINANE, 2001).

A história natural das doenças periodontais está diretamente relacionada ao comprometimento tanto macro quanto microscópico do periodonto. O primeiro sinal de alteração é o sangramento gengival decorrente do acúmulo de biofilme bacteriano. Logo após, tem-se o aparecimento do eritema linear gengival, caracterizando assim o estabelecimento da *gengivite*. Se o acúmulo de placa bacteriana persistir por alguns dias após os primeiros sinais da gengivite, surgem lesões no sulco gengival, com comprometimento inicial do tecido

conjuntivo. Migração e proliferação de células do epitélio juncional podem ser observadas, representando os passos iniciais da formação de bolsa periodontal, que consiste no aprofundamento patológico do sulco gengival. Nessa fase, podem ser evidenciados vasodilatação e aumento do número de células inflamatórias polimorfonucleares as quais, juntamente com o plasma extravasado, ocupam a região das fibras colágenas. Esse quadro caracteriza a lesão inicial da *periodontite* (PAGE & SHROEDER, 1976).

Após aproximadamente uma semana de estabelecimento das primeiras alterações gengivais, nota-se perda considerável de colágeno do periodonto, com o infiltrado inflamatório ocupando 10% do tecido conjuntivo. Por volta de vinte dias após o início da inflamação, a perda óssea alveolar pode ser iniciada, não existindo um período definido para o começo da atividade da doença. Nessa fase, a lesão é reconhecida como estabelecida, podendo o processo permanecer estável por longos períodos de tempo ou evoluir para estágios avançados de lesão. Nesse estágio, podem ser evidenciados ulceração gengival, supuração, áreas de fibrose, destruição do ligamento periodontal, sangramento sulcular, profundidade de sondagem de bolsa periodontal –  $\geq 5\text{mm}$ , mobilidade aumentada – e possível perda da unidade dentária (PAGE & SHROEDER, 1976; GENCO, 1997).

### **2.1.2 Microbiologia e imunologia da doença periodontal**

As manifestações clínicas da doença são resultado de uma interação complexa entre agentes etiológicos – nesse caso, patógenos presentes no biofilme dentário – e os tecidos do hospedeiro. Por se tratar de uma doença com etiologia multibacteriana, seu diagnóstico baseado em dados microbiológicos é extremamente difícil (PACE & McCULLOUGH, 2010; HELLER et al., 2012).

A microbiota inicial da gengivite induzida por placa constitui-se basicamente de bastonetes gram-positivos, cocos gram-positivos e cocos gram-negativos, com proporção similar entre espécies gram-positivas e negativas (CARRANZA, 2007). Bactérias gram-negativas presentes no biofilme dentário liberam uma variedade de produtos tóxicos biologicamente ativos – a exemplo das endotoxinas bacterianas conhecidas como lipopolissacarídeos (LPS), proteínas tóxicas, peptídeos quimiotáticos – e ácidos graxos orgânicos. Essas moléculas iniciam uma resposta inflamatória local, podendo evoluir para uma inflamação crônica, quando não tratada (ARMITAGE, 1999; PAGE & McCULLOUGH, 2010). Com a evolução da doença, pode-se gerar a perda de inserção, devido à destruição do tecido conjuntivo e ósseo provocado pelas reações inflamatórias e imunológicas ao biofilme,

dando origem a um quadro de periodontite. Nessa fase, existe uma maior frequência de espiroquetas e bacilos gram-negativos (CARRANZA, 2007).

Em virtude da grande diversidade de tipos bacterianos distintos presentes na microflora subgengival, a ideia de formação de complexos bacterianos tem sido constantemente reforçada ao longo dos anos. A divisão em cinco grupamentos bacterianos, preconizada por Socransky et al. (1998), baseou-se na relação existente entre as espécies e sua associação com a patogenia das doenças periodontais. Nesse estudo foram agrupados, no complexo I, *Porfiromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e *Treponema denticola*. Do complexo II fazem parte *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum* e *Streptococcus constellatus*. O complexo III foi constituído pelas três espécies do gênero *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* e *Aggregatibacter actinomycetencomitans* sorotipo a. O complexo IV foi formado pelos estreptococos, sendo que *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus oralis* foram os mais intimamente associados ao gênero, enquanto que ao complexo V foram adicionadas as cepas de *Actinomyces odontolyticus* e *Veillonella parvula*.

Além desses, microrganismos considerados “não orais” foram encontrados colonizando sítios com doença periodontal (SOUTO et al., 2006). Em destaque temos o *Staphylococcus aureus*, presente no interior de bolsas periodontais de pacientes portadores de periodontite crônica. Esse microrganismo, importante agente desencadeante da rinosinusite crônica, promove eosinofilia intensa, favorecendo, entre outros desfechos, a instalação da forma grave da asma (BARCHET et al., 2010).

Atualmente, acredita-se que patógenos periodontais são necessários, mas isoladamente, são insuficientes para que a doença periodontal se estabeleça. A resposta imunológica exibida pelo hospedeiro pode determinar o grau de destruição e forma de disseminação desses patógenos sistemicamente (SOCRANSKY & HAFFAJEE, 1992). Um dos modelos etiológicos da doença periodontal sugere que a periodontite é mediada por células da resposta imune do perfil Th2. Como resultado, tem-se a ativação das células B e produção de interleucina-1, configurando-se um provável mediador de destruição tecidual. Um segundo modelo sugere que células da resposta imune Th1 e IFN- $\alpha$  estimulam macrófagos e monócitos a produzirem citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 $\alpha$ , interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6, interleucina-8, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), além de prostaglandina B2 envolvidas com a reabsorção óssea e destruição do tecido conjuntivo do periodonto (FRIEDRICH et al., 2006; VAN DYKE, 2007).

Outros estudos, no entanto, mostram resultados conflitantes. Foram observadas reduções de IL-2 e IFN- $\alpha$  no soro de pacientes portadores de periodontite (SIGUSH *et al.*, 1998) e uma diminuição na contagem de mastócitos no tecido de pacientes portadores de periodontite crônica, justificando a predominância de células Th2 no estabelecimento da doença (GEMMELL *et al.*, 2004). O terceiro modelo propõe que diferentes fases da história natural da doença periodontal sejam mediadas por diferentes subtipos de células T. Células Th1 estão associadas com lesões estabelecidas, uma vez que a diferenciação de células TCD4+ em linfócitos Th1 é dependente da IL-12 e ocorre em resposta às bactérias intracelulares, vesiculares ou não, alguns parasitas e vírus os quais podem infectar macrófagos e ativá-los, ou ativar diretamente as células *natural killer*. Essas células expressam principalmente uma resposta imune celular pró-inflamatória. Já as células Th2 podem exercer o papel mais importante no avanço e progressão das lesões periodontais, devido ao seu aspecto inflamatório e de resposta imune humoral (ZANATTA *et al.*, 2009). Os diferentes resultados encontrados pelas pesquisas sugerem a inexistência de critérios metodológicos padronizados.

### **2.1.3 Epidemiologia da Doença Periodontal**

Os diversos quadros de doença periodontal acometem de 5% a 20% da população mundial (LINDHE *et al.*, 2010). Essa medida sofre distorções frente à diversidade de critérios de diagnóstico existente na literatura. É possível, ainda, haver uma elevação na prevalência da doença, em decorrência do aumento da longevidade da população, associado à tendência de que as pessoas conservem mais unidades dentárias em decorrência da redução na taxa de edêntulos observada nos últimos anos (DOUGLASS & FOX, 1993). Contudo, as evidências atuais apontam para a manutenção das desigualdades da ocorrência de periodontite entre as várias raças, etnias e grupos socioeconômicos (HOBDELL, 2001).

No Brasil, poucos estudos epidemiológicos abordam a saúde periodontal com dados populacionais, apesar da sua importância para subsidiar o planejamento de políticas preventivas e assistenciais de saúde bucal. Além da quantidade insatisfatória, a maioria deles está concentrada na população infantil, particularmente nos escolares, voltada principalmente para a cárie dentária, conforme revelaram os levantamentos epidemiológicos em saúde bucal realizados em 1986 (BRASIL, 1988). Somente a partir de 2003, apresentou-se um panorama nacional em saúde bucal mais detalhado, no qual foi contemplada toda a população brasileira (BRASIL, 2004). Dados do Saúde Bucal Brasil 2003 demonstraram que a proporção de

indivíduos sem nenhum problema periodontal nas faixas etárias de 15 a 19, 35 a 44 e 65 a 74 anos de idade foi, respectivamente, de 46,2%, 21,9% e 7,9%. É importante destacar que a condição periodontal, nesta última faixa etária, é em parte atenuada, por conta da expressiva perda dentária observada nessa etapa da vida (BRASIL, 2004).

Em 2010, outro levantamento de base nacional, cujo objetivo era fazer o diagnóstico das condições de saúde bucal da população brasileira, avaliou somente os índices de unidades dentárias cariadas, perdidas e obturadas nas faixas etárias de 5, 12, 15 a 19, 35 a 44 e 65 a 74 anos, entretanto sem, até o presente momento, mencionar dados sobre prevalência da doença periodontal (BRASIL, 2010).

Outras pesquisas informam, pontualmente, a situação de saúde periodontal em municípios deste país. Em Florianópolis, por exemplo, no ano de 1999, foram encontradas elevadas prevalências de sangramento gengival em jovens, e estas estavam associadas às piores condições socioeconômicas. (GESSER et al., 2001). Na cidade do Rio de Janeiro, em 1988, apenas 2,5% dos indivíduos examinados não apresentavam sinais de alterações periodontais, ao passo que cerca de 8% apresentavam sangramento à sondagem e 23,4%, além de sangramento, possuíam depósitos de cálculo. (MENGEL et al., 1991). Mesmo sendo procedentes de áreas geográficas ou grupos populacionais restritos, esses dados também podem ser considerados como evidência, ainda que frágil, da dimensão da ocorrência dessa infecção bucal no Brasil.

Dados referentes à prevalência da condição periodontal, na cidade de Feira de Santana-Bahia, estão restritos ao estudo de Macedo et al., (2006) na população adulta do povoado da Matinha dos Pretos, detectando 24,4% de portadores de doença periodontal, e ao estudo de Alves (2003) que, por sua vez, examinou uma amostra de escolares com 12 anos, da referida cidade, encontrando 23% de presença de sangramento e 40,7% de presença de cálculo. Salienta-se que os primeiros empregaram critérios mais rigorosos para definir os portadores de doença periodontal – desse modo, evitaram-se possíveis falso-positivos, dificultando a distorção do perfil periodontal dos indivíduos avaliados –, enquanto que no último estudo apenas uma faixa etária restrita foi avaliada e o indicador empregado analisou somente a presença de inflamação gengival.

Na cidade de Salvador, poucos estudos relatam a prevalência da doença periodontal. Em um levantamento epidemiológico de cárie dentária e de doença periodontal, usando-se o *Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados* (CPOD) e o *Índice Comunitário de Necessidade de Tratamento Periodontal* (ICNTP) em 204 gestantes com faixa etária entre 14 e 43 anos de nível socioeconômico e cultural baixo, 95,1% tinham alguma alteração



periodontal e 73,5% precisavam de raspagem de cálculo, sendo que 93,6% da amostra estudada não receberam orientação, durante o pré-natal, sobre cuidados com a própria saúde bucal e a dos filhos que iriam nascer (SCAVUZZI, 1999).

## 2.2 A ASMA

A asma é, por definição, uma doença inflamatória crônica das vias aéreas – caracterizada por obstrução brônquica generalizada, mas variável, reversível espontaneamente ou por intervenção farmacológica – e está associada ao aumento de reatividade inicializada por infecções respiratórias virais, alérgenos presentes no ambiente ou outros estímulos (NHLBI, 1997; MOORE et al., 2010). Segundo o *The National Asthma Education and Prevention Program and Global Initiative* do ano de 2012, são o grau de inflamação e de broncoespasmo, assim como a intensidade dos fenômenos de remodelamento que ocorrem nas vias aéreas, que irão determinar a classificação da doença quanto à sua gravidade. Entretanto, distintas características são observadas entre os indivíduos portadores de asma, refletindo a heterogeneidade dos fenótipos e endofenótipos presentes (TODO-BOM & PINTO, 2006).

A asma é uma doença de elevada prevalência, grande morbidade e de impacto econômico elevado, sendo que seu custo aumenta proporcionalmente com a sua gravidade. Configura-se como um problema mundial de saúde, acometendo cerca de 300 milhões de indivíduos (GINA, 2011). Estima-se um gasto anual com asma nos Estados Unidos da América de 11 bilhões de dólares (NHLBI, 1999). Metade desses recursos é gasta com hospitalizações. Apesar de apenas 20% dos indivíduos com asma terem a forma grave da doença, estes consomem 80% dos recursos destinados ao tratamento, chegando a comprometer a renda familiar em torno de 25%, contrariando a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que prevê um comprometimento de renda de, no máximo, 5%. No Brasil, estima-se que 20% da população sejam portadores de asma, sendo que em 2011 foram registrados pelo DATASUS 160 mil hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações no país. (BRASIL, 2012).

### 2.2.1 Fisiopatologia da Asma

Por se tratar de uma doença inflamatória crônica, diversas células do sistema imune estão envolvidas em sua patogênese, destacando-se monócitos, linfócitos T, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, agindo em conjunto com mediadores

inflamatórios tais como eicosanóides, histamina, quimiocinas, citocinas, e óxido nítrico. A cascata inflamatória leva a alterações nas células estruturais brônquicas, como células epiteliais, endoteliais, fibroblastos, miofibroblastos, musculatura lisa e no sistema nervoso local. Como resultado, ocorre o estreitamento brônquico intermitente e reversível resultado da contração da musculatura lisa brônquica, edema e hipersecreção da mucosa, o que leva a uma hiper-responsividade brônquica, em consequência da constrição exagerada, resultado do contato com agentes estimuladores, que, em pessoas saudáveis, seria inócuo. O ciclo contínuo entre agressão e reparo pode levar a alterações estruturais irreversíveis, com remodelamento das vias aéreas (GINA, 2011).

É fundamentalmente dos equilíbrios dinâmicos estabelecidos nesse cenário que deve ser situada a fisiopatologia da asma grave, associada a mecanismos celulares e moleculares da inflamação das vias aéreas. Os fatores etiológicos e desencadeantes subjacentes à asma terão também papel determinante na fisiopatologia e na evolução da doença.

### **2.2.2 Diagnóstico da asma e classificação quanto aos níveis de controle**

Clinicamente, a asma pode ser diagnosticada por meio da presença de um ou mais sintomas como sibilância, tosse crônica, dispneia, opressão ou desconforto torácico, sobretudo à noite ou nas primeiras horas da manhã. Tais sintomas normalmente são desencadeados por fatores irritantes presentes no ambiente (ácaros, fungos, poluentes, fumaça, odores fortes, exposições ocupacionais etc.) ou por estresse físico. A exacerbação dos sintomas no período da noite e sua melhora – espontânea ou por meio do uso de medicações específicas – são fatores importantes no diagnóstico (TODO-BOM & PINTO, 2006).

Apesar de não haver dificuldades no diagnóstico clínico da asma em sua forma clássica, a sua confirmação deve ser realizada por meio de exames específicos como a espirometria, antes e após o uso de broncodilatador, além de testes de broncoprovocação e medidas seriadas do pico do fluxo expiratório (PFE). O diagnóstico de asma é confirmado não apenas pela detecção da limitação ao fluxo de ar, mas principalmente pela demonstração de significativa reversibilidade, parcial ou completa, após a inalação de um broncodilatador de curta ação (MILLER, et al., 2005).

O controle da asma é baseado na extensão com a qual suas manifestações podem ser suprimidas, seja de forma espontânea, seja por meio de tratamento. Com relação à forma grave da doença, a heterogeneidade dos aspectos clínicos e a complexidade das estratégias de tratamento tornam-se ainda mais visíveis, devido à diversidade de sintomas e as variadas

formas de resposta ao tratamento medicamentoso apresentado (MOORE et al. 2010). O controle das limitações clínicas avaliadas em relação às quatro últimas semanas compõe o primeiro passo para classificação. Nessa fase são avaliados os sintomas, necessidade de medicação de alívio, limitação de atividades físicas e a intensidade da limitação ao fluxo aéreo. A prevenção de riscos futuros compreende a segunda etapa e inclui a redução da instabilidade da asma, suas exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento (SBPT, 2012).

Com base nesses parâmetros e respaldados pelas *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma* do ano de 2012, esta pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada (Quadro 01).

Quadro 1 - Classificação quanto aos níveis de controle da asma (Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2011)

<b>Avaliação do controle clínico da Asma</b>			
<b>Parâmetros</b>	<b>Asma controlada</b>		<b>Asma não controlada</b>
	Todos os parâmetros abaixo		Asma <b>parcialmente controlada</b> Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
<b>Sintomas diurnos</b>	Nenhum ou $\leq 2$ por semana		Três ou mais por semana
<b>Limitação da atividade</b>	Nenhuma		Qualquer
<b>Sintomas/despertares noturnos</b>	Nenhum		Qualquer
<b>Necessidade de medicação de alívio</b>	Nenhuma ou $\leq 2$ por semana		Três ou mais por semana
<b>Função Pulmonar (PFE ou VEF<sub>1</sub>)</b>	Normal		< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)
<b>Avaliação dos riscos futuros</b> (Exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)			

\*PFE = Pico de fluxo expiratório, \*\*VEF<sub>1</sub>= Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: GINA. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2011.

### 2.3 PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E A ASMA.

Em 1891 W. Miller (MILLER, 1891) publicou sua teoria sobre infecção focal, indicando que microrganismos e/ou seus produtos possuem a capacidade de difundir-se sistemicamente. Subsequentemente, F. Billings especulou que infecções dentárias e nas tonsilas podiam ser consideradas como responsáveis por quadros infecciosos focais, como artrites, reumatismos, nefrites, endocardites e outras doenças. Essas propostas iniciais difundiram o conceito de que microrganismos presentes no biofilme dentário e seus produtos, através da corrente sanguínea, podem resultar em diversas condições degenerativas. Dessa forma, a correlação entre infecção periodontal e doenças sistêmicas vem encontrando plausibilidade biológica em inúmeros estudos realizados tanto em animais quanto em humanos (OFFENBACHER, 1996).

A destruição tecidual encontrada na doença periodontal resulta, em sua maior parte, das ações do sistema imunológico e mecanismos efetores relacionados. Os microrganismos, especialmente as bactérias do biofilme, produzem enzimas e outros fatores que podem causar diretamente a degradação tecidual, porém a progressão e a gravidade da destruição são causadas, em sua maioria, pela resposta imune do hospedeiro às bactérias (ROSE *et al.*, 2007).

As metaloproteinases da matriz (MMPs) constituem-se de um grupo de enzimas (endopeptidases) responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular (MEC) e das membranas basais. Podem ser classificadas em: colagenases, estromelinas, matrilisinas, metaloproteinases tipo-membrana, gelatinases entre outras (YOON *et al.*, 2003). As MMPs são as principais responsáveis pela quebra do colágeno durante a destruição tecidual periodontal. Fibroblastos gengivais, queratinócitos, macrófagos residentes e leucócitos polimorfonucleares são capazes de expressar MMPs -1, -2, -3, -8, -9, citocinas inflamatórias e fatores de crescimento que regulam a transcrição das MMPs. Altos níveis de MMPs nos tecidos periodontais provocam um desequilíbrio entre produção e degradação do colágeno, causando perda de inserção dentária. Pacientes com periodontite apresentaram níveis significativamente maiores de MMP-2 e MMP-9 que indivíduos saudáveis, com decréscimo da quantidade de gelatinases após o tratamento periodontal (NAVARRO *et al.*, 2006).

No que diz respeito à asma, a inflamação brônquica constitui-se de um dos seus mais importantes fatores patogênicos. É resultante de interações complexas entre células

inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas, que causam lesão e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autônomo e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea (HOLGATE, 2000).

Várias MMPs têm sido implicadas no processo de remodelamento brônquico na asma, principalmente as MMP-1, MMP-9 e MMP-12 presentes também em resposta à infecção periodontal. A MMP-9, da família das gelatinases, é capaz de degradar elastina, fibronectina e colágenos I, II, III e IV. A MMP-1 da família das collagenases intersticiais, a qual degrada colágenos I, II, III, VII, VIII e X e gelatina, é pró-MMP-9 e moduladora do Fator de Crescimento Insulínico (FCI). Já a MMP-12 é capaz de degradar elastina e influenciar no recrutamento de células inflamatórias (GUEDERS et al., 2006).

Desse modo, as MMPs podem ser um meio para tentar explicar a plausibilidade biológica da possível associação entre a presença de periodontite e asma grave. A presença de níveis aumentados de MMPs, devido à infecção periodontal em portadores de asma, poderia contribuir para o aumento da capacidade de clivagem de proteínas estruturais, como fibras colágenas e elásticas no tecido respiratório, culminando com o remodelamento brônquico, exacerbação dos sintomas e aumento da morbidade da doença.

Outra questão que deve ser considerada na grande maioria dos indivíduos com asma é a presença da respiração bucal. Esta pode estar presente nos quadros tanto parciais quanto totais de obstrução nasal e/ou por necessidade de obtenção de um maior volume inspiratório nos momentos de exacerbação dos sintomas da asma (HAYTAC & OS, 2007). A literatura sobre o tema faz referência a um maior grau de inflamação gengival e tendência ao maior acúmulo de placa bacteriana entre os respiradores bucais. A gengivite do respirador bucal apresenta características clínicas bem definidas, com aumento de volume tecidual nas unidades dentárias anteriores superiores, presença de coloração avermelhada, alteração de textura superficial e tendência ao sangramento (NASCIMENTO FILHO, et al., 2003). O respirador bucal apresenta desidratação da gengiva exposta, que, juntamente com a falta de fricção do lábio superior, ocasiona a formação de biofilme, diminuindo a resistência tecidual, sendo que a gravidade da inflamação depende da composição da microbiota local (STENSSON, et al., 2011).

A Figura 01 ilustra o modelo de plausibilidade biológica da associação entre periodontite e asma.

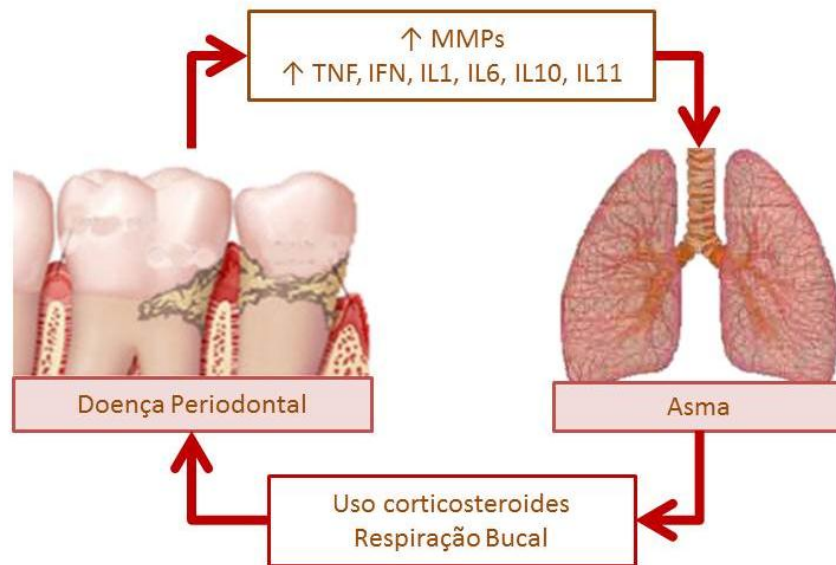


Figura 01 – Modelo teórico da plausibilidade biológica da associação Periodontite e Asma

### 2.3.1 Estudos que relacionam a doença periodontal à asma

Atualmente, a maioria dos estudos que relacionam asma e doença periodontal tem restringido suas análises apenas às alterações metabólicas advindas do uso de medicações para o controle da asma e a presença de alterações da mucosa bucal, provenientes da forma modificada de respiração (HYYPPA et al., 1984; McDERRA *et al.*, 1998; SHASHIKIRAN et al., 2007).

O principal objetivo do tratamento da asma é o controle dos sintomas, alcançado geralmente com o uso de corticosteroides. Os esteroides são medicamentos de escolha, principalmente na forma inalada, para o tratamento da asma persistente, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e liberação direta no local da ação. Entretanto, sistemicamente, os esteroides, além de bloquearem a resposta inflamatória, deprimem o sistema imunológico, reduzindo a capacidade de defesa de alguns tipos de células sanguíneas, aumentando assim a suscetibilidade do indivíduo à infecção por alguns patógenos (SANTOS et al., 2007).

Em asmáticos graves, o controle dos sintomas pode ser obtido com doses elevadas de corticoides inalados isoladamente ou combinados a beta agonistas de longa ação. Um subgrupo de pacientes necessita ainda de doses suplementares de corticosteroides orais para o controle da doença (GINA, 2011). Os corticosteroides podem contribuir para reabsorção óssea por atuarem diretamente no osteoblasto, diminuindo a formação óssea. Além disso, atuam diminuindo a absorção intestinal de cálcio e aumentam sua excreção renal, promovendo,

assim, um hiperparatireoidismo secundário, que resulta em maior reabsorção óssea. Em adultos, o uso de doses acima de 5 a 7,5 mg/dia por tempo superior a três a seis meses é considerado indutor de osteoporose (CAMPOS et al., 2003).

O efeito deletério dos corticosteroides sobre a massa óssea é mais intenso nos primeiros seis meses de uso e, dessa forma, pode contribuir para indução da destruição periodontal. A atuação dessa classe de fármacos no tecido periodontal pode ser explicada pela sua influência nas células epiteliais, linfócitos e mastócitos, diminuição da síntese de colágeno, prejuízo no metabolismo ósseo, além de redução dos linfócitos T ativados e influxo de fagócitos (SANTOS et al., 2007).

Por outro lado, o conhecimento atual sobre a resposta imune às bactérias orais e a patogênese imunológica das doenças periodontais vem sugerindo mecanismos biologicamente plausíveis pelos quais patógenos orais podem influenciar o risco de doença alérgica. Em pacientes asmáticos, o aumento da concentração de IgE no tecido gengival pode contribuir para o estabelecimento da destruição periodontal. Essa mesma concentração aumentada pode ser vista nos estados de inflamação gengival mais grave em pacientes não asmáticos, apesar de os mecanismos de defesa imunológica não se mostrarem alterados (THOMAS et al., 2010). Assim, as reações de hipersensibilidade da asma poderão estar relacionadas com o processo de desenvolvimento da doença periodontal, de modo que os níveis de IgE encontram-se elevados no tecido gengival de um portador de periodontite. (SHASHIKIRAN et al., 2007; COSTA & XAVIER, 2008).

Apesar do conhecimento das possíveis interações entre a infecção periodontal e asma, são escassos os estudos que buscam esclarecer os mecanismos pelos quais a periodontite poderia interferir no agravamento das crises respiratórias. Além disso, poucos estudos de caráter epidemiológico (Quadro 02) têm buscado demonstrar a associação existente entre as duas doenças, configurando-se a necessidade de novas investigações.

A associação entre asma e doença periodontal foi investigada em 1.596 adolescentes, com idades entre 13 e 17 anos, avaliados pelo *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* realizado entre os anos de 1988 e 1994. Entre os adolescentes, 253 deles (16%) tinham o diagnóstico de asma e foram classificados como grupo caso, e 1.358 (84%) sem o referido diagnóstico, como grupo controle. Todos os adolescentes foram avaliados quanto aos parâmetros clínicos de sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC) e presença de cálculo subgengival (CS). Indivíduos com sítios com  $PS \geq 3\text{mm}$  e  $NIC \geq 2\text{mm}$  foram considerados com doença periodontal. Para análise de dados, os autores utilizaram o modelo de regressão

multivariada de Poisson ajustado para renda dos pais, sexo, raça, uso de medicações anti-histamínicas e corticosteroides orais e inalatórios, exposição ao tabaco, além de consultas ao dentista em menos de um ano. Como resultado, não foi encontrada nenhuma associação entre os parâmetros periodontais avaliados e a ocorrência e gravidade da asma, bem como ao uso de drogas antiasmáticas. Como conclusão, os autores enfatizam que, de acordo com a base de dados escolhida para o estudo, não ocorreram evidências que suportem a associação entre asma e doença periodontal em adolescentes (SHULMAN et al., 2003).

Em contrapartida, um estudo de caso controle composto por 50 pacientes asmáticos e outros 50 controles não asmáticos avaliou a associação entre ocorrência da periodontite e asma. Os indivíduos foram estudados em relação ao índice de placa (IP), índice gengival (IG), sangramento papilar (SP), índice de doença periodontal (IDP) e índice de cálculo (IC). Entre os parâmetros clínicos avaliados, o IP foi mais alto no grupo caso, sendo estatisticamente significativo ( $P < 0.01$ ) quando comparado ao controle. Do mesmo modo, o IDP foi maior no grupo caso ( $P < 0,01$ ). Os autores concluíram que os achados suportam a possível relação entre asma e doença periodontal (YAGHOBEE et al., 2007).

Do mesmo modo, outro estudo de caso controle avaliou a presença de cárie dental e condição gengival de 40 adolescentes com idade entre 12 e 16 anos. O grupo caso foi composto por 20 adolescentes portadores de asma crônica, e o grupo controle composto por outros 20 sistemicamente saudáveis. Dados sobre dieta e hábitos de higiene bucal, além de contagem de *Streptococcus mutans* e lactobacilos presentes na saliva, bem como o fluxo salivar, foram avaliados em ambos os grupos. Para o diagnóstico de cárie foram utilizados tanto o exame clínico como tomadas radiografias interproximais de regiões de pré-molares e molares de todos os participantes. Quanto à condição periodontal, foram avaliados o índice de placa, juntamente com análise de seu pH, e sangramento gengival induzido por sonda periodontal. Como resultado, os autores demonstraram que, no grupo com asma, o fluxo salivar é menor quando comparado aos pacientes sistemicamente saudáveis ( $p < 0,05$ ). A média de dentes cariados no grupo caso foi de  $4,9 \pm 5,5$ , enquanto que no grupo controle a média foi de  $1,4 \pm 2,3$ . Somente um adolescente no grupo de asma estava livre de cárie, enquanto que no grupo controle esse número foi de 13 indivíduos. No que diz respeito ao pH da placa bacteriana, adolescentes com asma apresentaram um valor menor quando comparado ao grupo controle ( $p < 0,01$ ). Quanto aos parâmetros gengivais, os adolescentes asmáticos apresentaram maior número de sítios exibindo sangramento gengival ( $p < 0,01$ ) (STENSON et al., 2010).



Esses mesmos autores, analisando o grupo de 40 adultos jovens (20 asmáticos e 20 sistemicamente saudáveis) com idades entre 18 e 24 anos, avaliaram quanto ao índice de secreção salivar, pH da placa bacteriana, análise do fluido crevicular gengival, índice de placa e presença de bolsa periodontal. Foram diagnosticados com periodontite os sítios que exibiram profundidade de sondagem maior que 4 mm e presença de placa nesse mesmo sítio. Os resultados indicaram que os adultos jovens com asma tem uma maior prevalência de cáries e inflamação gengival quando comparados ao grupo controle, associado ao fato de também exibirem um menor fluxo de secreção salivar e pH da placa bacteriana mais elevado (STENSON et al., 2010).

Outro estudo composto por 80 indivíduos asmáticos avaliou o índice de placa e condição de saúde gengival em comparação com outros 80 indivíduos não asmáticos. Os mesmos parâmetros foram avaliados em ambos os grupos e pareados para idade, sexo e nível socioeconômico. Como resultados, os autores destacaram o aumento significativo de placa e sangramento gengival entre os pacientes portadores de asma em comparação ao grupo controle, destacando a necessidade de educação para saúde bucal entre os indivíduos com asma (MEHTA et al., 2009).

A influência da doença periodontal sobre doenças respiratórias foi analisada em outro trabalho o qual buscou investigar a associação entre a presença de periodontite e alergias respiratórias, como rinite (326 indivíduos), alergia a poeira e ácaros (111 indivíduos) e asma (114 indivíduos). Utilizando a base de dados do *Study of Health in Pomerania (SHIP)*, um total de 2.837 indivíduos com idades entre 20 e 59 anos foram incluídos na análise. Como portadores de periodontite, foram considerados indivíduos que apresentassem perda de inserção clínica acima de 8% dos sítios avaliados. A *odds ratio (OR)* e intervalo de confiança de 95% foram calculados usando a Regressão Logística. Dessa forma, após ajustes de confundidores, foi encontrada relação inversa entre periodontite e rinite, bem como entre periodontite e alergia a poeira e ácaros. Entretanto, em relação à asma foi observada uma associação entre a presença dessa doença e piores condições periodontais (FRIEDRICH et al., 2006).

Como pode ser observado, existe escassez de pesquisa sobre o tema da influência da periodontite sobre a asma grave, além de que dos poucos trabalhos a que se teve acesso, nenhum foi realizado na população brasileira. Justificam-se, portanto, a necessidade e a relevância de estudos nesse campo de conhecimento.

Quadro 02 – Estudos de associação entre doença periodontal e asma

Autor	Ano	Tamanho da Amostra	Diagnóstico da Doença Periodontal	Diagnóstico da Asma	Tipo de Associação	Local	Revista
Stenson, <i>et al.</i>	2010	40 (20=asma/20 não asma) adolescentes	Sangramento gengival e Índice de placa	Episódios semanais e uso regular de esteroides inalados 100-400µg/dia + uso de β-antagonistas ou receptores de leucotrienos	+	Suécia	Caries Research
Stenson, <i>et al.</i>	2010	40 (20=asma/20 não asma) adultos	Presença de PS>4mm + placa	Grave=2 hospitalizações ou 4 episódios de crises agudas Moderado= 1 hospitalização ou 2 episódios de crises agudas Leve= nenhuma hospitalização ou 1 crise aguda	+	Suécia	Acta Odontol Scand.
Yaghobee, <i>et al.</i>	2007	100 (50=asma/50 não asma) Adultos	Periodontal Disease Index	Grave=2 hospitalizações ou 4 episódios de crises agudas Moderado= 1 hospitalização ou 2 episódios de crises agudas Leve= nenhuma hospitalização ou 1 crise aguda	+	Iran	Journal Of Dentistry
Friedrich, <i>et al.</i>	2006	2837	PIC >3mm	Presença de crises agudas nos últimos 12 meses e uso de medicação antiasmática	-	Alemanha	Clinical And Experimental Allergy

### **3 OBJETIVO**

O presente estudo se propôs a estimar a associação entre a periodontite e a asma grave controlada, a asma parcialmente controlada e a asma não controlada, avaliando a influência da infecção periodontal na doença inflamatória crônica das vias aéreas.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi desenvolvido um estudo observacional, retrospectivo, do tipo caso-controle pareado por sexo e idade, no qual o grupo caso constituiu-se de indivíduos com diagnóstico de asma grave assistidos pelo Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR). Fizeram parte do grupo controle indivíduos sem o diagnóstico de asma, moradores do mesmo bairro e indivíduos que buscavam outros serviços disponíveis no Centro de Saúde Carlos Gomes.

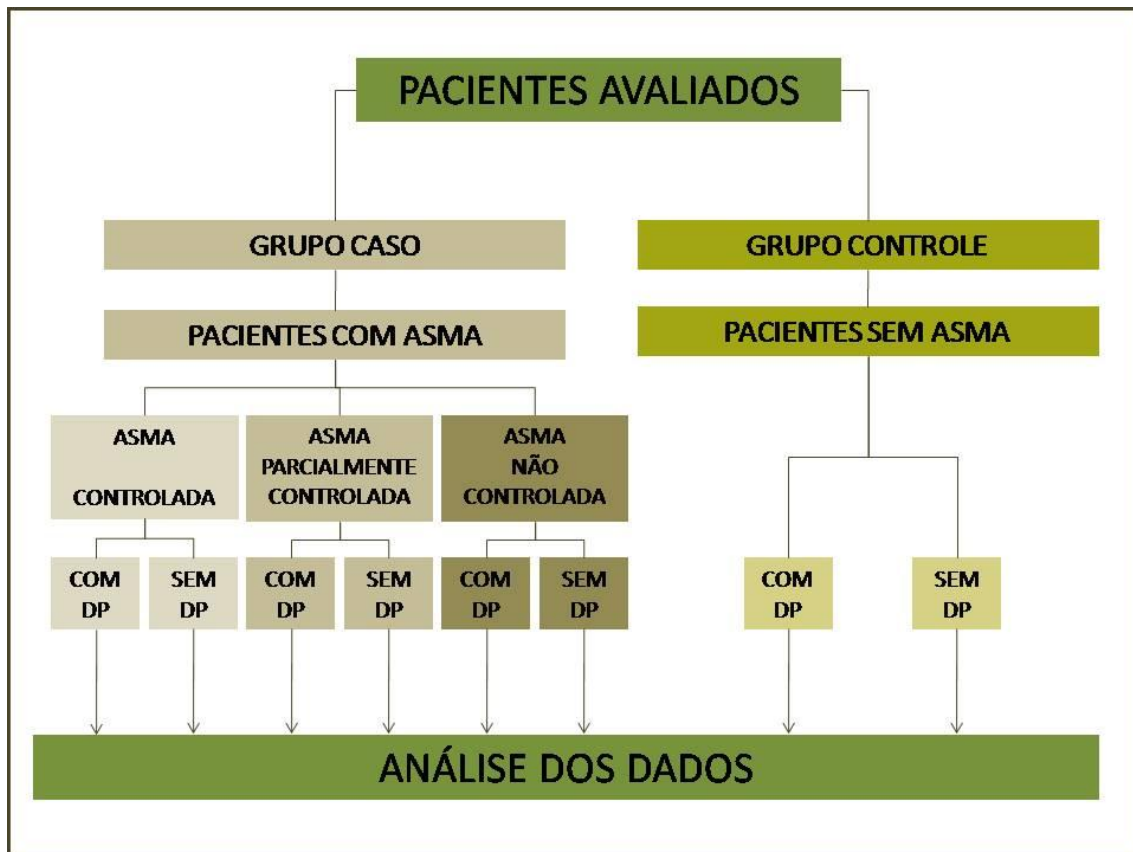


Figura 02 – Diagrama do estudo de caso-controle para avaliação da associação entre Periodontite (DP) e Asma Grave.

### 4.2 POPULAÇÃO E ÁREA DO ESTUDO

O estudo foi realizado com indivíduos acompanhados pelo ProAR, programa desenvolvido no Centro de Saúde Carlos Gomes, na cidade de Salvador-Ba, bem como por

indivíduos não asmáticos que buscavam atendimento em outros serviços oferecidos pelo referido centro.

### 4.3 CAMPO DE ESTUDO

O Centro de Saúde Carlos Gomes, situado na cidade de Salvador, abriga atualmente a sede do ProAR, entre outros serviços voltados para a saúde, sob domínio do Sistema Único de Saúde (SUS). O Programa para Controle da Asma na Bahia é um projeto de ensino, pesquisa e assistência, que integra o SUS e a Universidade Pública, baseado no Plano Nacional de Asma. Seu principal objetivo é coordenar as ações de prevenção e assistência a pacientes portadores de asma brônquica e rinite alérgica no âmbito do Sistema Único de Saúde na Bahia. Para tanto, busca assegurar o fornecimento de medicações gratuitas com regularidade, visando garantir melhoria na qualidade de vida, nos atendimentos de emergência, bem como redução de internações e mortalidade.

### 4.4 ETAPAS DA INVESTIGAÇÃO

#### 4.4.1 Procedimentos de amostragem

##### 4.4.1.1 Tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizou-se a frequência de periodontite de 30,34% entre os indivíduos sem o diagnóstico de asma (grupo controle) e a frequência de periodontite de 50%, 55,17% e 61,70% entre aqueles com diferentes diagnósticos de asma: controlada, parcialmente controlada e não controlada, respectivamente (grupo caso), com base em dados obtidos de estudo piloto em indivíduos atendidos pelo ProAR (Figura 03). Empregou-se, ainda, intervalo de confiança a 95% e poder do estudo de 80%. Assim, como se observa no diagrama abaixo, respeitando-se a proporção 1:1, o número mínimo estimado de indivíduos no **Grupo Caso 1** (indivíduos com diagnóstico de asma controlada) foi da ordem de 103, sendo que o **Grupo Controle** (indivíduos sem diagnóstico de asma) também deveria ser de pelo menos 103. Do mesmo modo, respeitando-se a proporção 1:1, o número mínimo estimado de indivíduos no **Grupo Caso 2** (indivíduos com diagnóstico de asma parcialmente controlada) foi da ordem de 68, sendo que o **Grupo Controle** também deveria ser de pelo menos 68. Para o **Grupo Caso 3** (indivíduos com diagnóstico de asma não controlada), respeitando-se a proporção de 1 caso para 2 controles (1:2), o número mínimo estimado de

indivíduos foi da ordem de 32, sendo que no **Grupo Controle** esse número deveria ser de pelo menos 64.

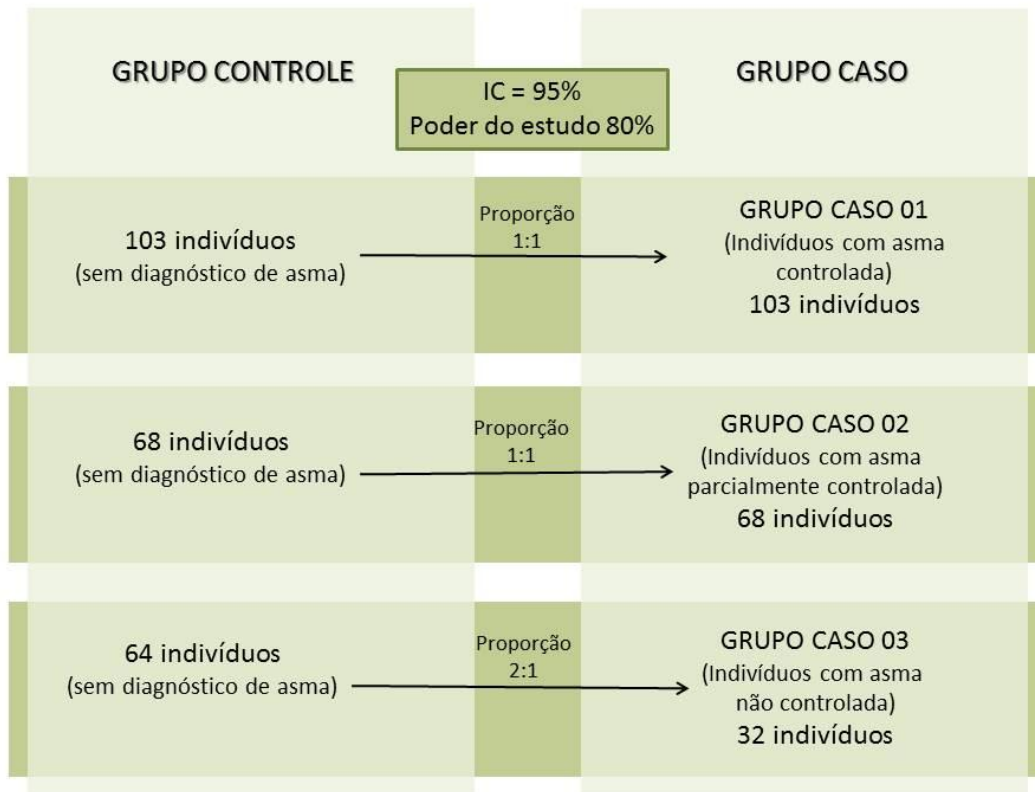


Figura 03 – Diagrama com a distribuição do tamanho da amostra de acordo com diferentes diagnóstico de asma.

#### 4.4.1.2 Seleção de indivíduos para a amostra

Durante a coleta de dados, realizados na sede do ProAR, foram selecionados tanto os indivíduos que comporiam o grupo caso quanto os de controle, baseados no diagnóstico ou não da asma. Após o contato do pesquisador com o indivíduo com diagnóstico de asma assistido pelo ProAR (grupo caso) e da sua aceitação para participar da pesquisa, a seleção do indivíduo sem o diagnóstico de asma (grupo controle) era realizada. Para essa seleção, foram priorizadas as seguintes características: moradores do mesmo bairro e/ou indivíduos que buscavam outros serviços disponíveis no Centro de Saúde Carlos Gomes, sede do ProAR. É importante destacar que, no momento do exame bucal, o examinador desconhecia o diagnóstico do tipo de asma grave. A distribuição dos indivíduos quanto à classificação do

tipo de asma grave era feita após o exame bucal completo, de acordo com os registros médicos do programa de controle de asma ProAR.

#### 4.4.1.3 Critérios de elegibilidade da amostra

Os grupos caso e controle foram avaliados no ambulatório do ProAR, em Salvador - Bahia. Os componentes do grupo caso foram selecionados dentre os indivíduos acompanhados pelo serviço e de acordo com os critérios médicos para diagnóstico da asma. O grupo controle foi composto pelos acompanhantes dos indivíduos que buscavam atendimento no ProAR, bem como indivíduos que foram convidados a participar do estudo e que estavam em busca de atendimentos de outra natureza dentro do mesmo centro de saúde. O corpo clínico médico responsável pelo diagnóstico da asma foi aquele existente no ProAR.

Foram incluídos no grupo caso os indivíduos portadores de asma – independentemente do seu nível de controle – os quais fazem acompanhamento na unidade de referência. Foram excluídos da amostra indivíduos com idade menor que 18 anos, indivíduos com menos de quatro dentes presentes em boca, bem como aqueles sem diagnóstico de asma.

Para o grupo controle, foram incluídos indivíduos acima de 18 anos, com no mínimo quatro dentes presentes em boca e sem o diagnóstico de asma ou doenças do trato respiratório.

## 4.5 COLETA DE DADOS

Os dados do presente estudo foram obtidos em duas etapas. Inicialmente, foi realizada uma entrevista com todos os indivíduos participantes, obtida por meio de um questionário estruturado da seguinte forma:

1. *Identificação*: nome, endereço, telefones para contato, data de nascimento;
2. *Dados socioeconômicos*: situação conjugal, escolaridade, ocupação atual e anterior, tipo de moradia, densidade domiciliar e renda familiar;
3. *Fatores biológicos*: idade, sexo, peso, altura, índice de massa corpórea, circunferência da cintura, cor da pele, presença de doenças sistêmicas diagnosticadas previamente (hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose, insuficiência renal, cardiopatias, doenças metabólicas, discrasias sanguíneas, neoplasias, doenças sexualmente transmissíveis, doença hepáticas e outras a citar), uso regular de medicações e procedimentos cirúrgicos realizados;
4. *Hábitos de vida*: tabagismo, etilismo, prática de atividade física, de forma regular;

5. *Atenção Odontológica*: quando da última consulta ao dentista, recebimento de orientações sobre higiene bucal, ausência de dentes, motivo da perda de dentes, quanto tempo da realização da última exodontia, realização e frequência da escovação dental, uso do fio dental, uso e tipo de enxaguatórios bucais, período de troca da escova dental;
6. *Diagnóstico da asma (aplicado ao grupo caso)*: sintomas diurnos, uso de broncodilatadores para alívio, limitações de atividades, exacerbação da asma, função pulmonar, nível de controle da asma.

Após a entrevista, os participantes foram submetidos a um exame bucal completo, realizado por um único profissional, responsável pela pesquisa, quando foram avaliados número de dentes presentes, cariados, com restauração satisfatória, com restauração insatisfatória ou ausente, presença e tipo de má oclusão e presença de lesões em tecido mole. Em seguida, todos os participantes foram submetidos a um exame periodontal em que foram avaliados os seguintes descritores: índice de recessão e hiperplasia gengival, profundidade de sondagem de sulco/bolsa, nível de inserção clínica, índice de sangramento à sondagem e índice de placa.

A concordância das medidas clínicas foi calculada por meio do índice Kappa intra e interexaminador (BULMAN; OSBORN, 1989). Para tal, antes do início da coleta dos dados, o treinamento do examinador foi realizado em participantes de pesquisa do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM) da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia. Um número de indivíduos equivalente a 10% da amostra calculada foi submetido à reavaliação clínica da condição bucal por dois examinadores (examinador 01 - principal, que executou as medidas durante a coleta; e examinador 02 – especialista experiente, que contribuiu na fase de treinamento). No primeiro contato, o examinador 01 realizou as medidas clínicas nos indivíduos e, em um segundo momento, no espaço de tempo de uma semana, repetiu essas medidas (avaliação intraexaminador), como tem sido preconizado pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997). O examinador 02 também realizou essas medidas clínicas as quais posteriormente foram comparadas com as do examinador 01 (avaliação interexaminador).



## 4.6 INSTRUMENTOS

Um questionário elaborado para este estudo foi estruturado para obtenção de aspectos relacionados aos dados socioeconômicos, hábitos de vida, história médica, bem como relacionados à saúde bucal.

Utilizou-se uma ficha contendo um roteiro padronizado com todos os descritores clínicos contemplados no estudo e mencionados no item a seguir.

## 4.7 DESCRITORES CLÍNICOS

### **4.7.1 Profundidade de sondagem de sulco/bolsa (PSS/B)**

A profundidade de sondagem de sulco foi registrada em seis diferentes locais para cada dente, conforme descrito por Pihlstrom et al., (1981), e consistiu em quatro medidas proximais (nos ângulos méso-vestibular, méso-lingual, disto-vestibular e disto-lingual), uma medida na região médio-vestibular e uma medida na região médio-lingual. Todas as medidas foram feitas com sonda milimetrada do tipo Williams ponta única PCW-6 (Hu-friedy, EUA). A profundidade de sondagem de sulco/bolsa foi registrada em cada local, significando a distância da margem gengival à extensão mais apical de penetração da sonda. Os procedimentos de sondagem de sulco/bolsa sempre foram executados pelo mesmo operador, colocando-se a sonda delicadamente no sulco gengival de cada face, até encontrar uma resistência tecidual mínima à penetração. Nesse momento, com a sonda colocada na posição mais paralela possível ao longo eixo do dente, foi observada a marcação mais próxima da margem gengival, e então essa medida, em milímetros, foi anotada pelo auxiliar em ficha própria. Caso a margem gengival se encontrasse localizada entre duas marcas da sonda, era adotado o valor inteiro da marca mais próxima e, se a margem ficasse a uma posição equidistante de duas marcas, era considerado a maior valor.

### **4.7.2 Índice de recessão ou hiperplasia**

As medidas da altura da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte foram registradas nos seis sítios relatados acima em cada dente, com as mesmas sondas milimetradas utilizadas para a obtenção da profundidade de sondagem de sulco/bolsa. No caso de uma recessão gengival, o valor em milímetros era considerado positivo se a margem gengival se localizasse coronalmente à junção cimento-esmalte; no caso de uma hiperplasia gengival, o valor em milímetros da margem gengival a junção cimento-esmalte era

considerado negativo. Tais medidas foram obtidas com o posicionamento da ponta da sonda na margem gengival e o valor, em milímetros, a partir desse ponto até a junção cimento-esmalte e foi imediatamente anotado em ficha por auxiliar. Com a sonda milimetrada paralela ao longo eixo do dente e às superfícies, uma sequência era estabelecida, conforme já descrito no item anterior, assim como os procedimentos de aproximação numérica, quando a junção cimento-esmalte ficasse localizada entre as marcas da sonda.

#### **4.7.3 Perda de Inserção Clínica**

A medida de inserção clínica (RAMFJORD, 1959) foi obtida por meio do somatório dos valores da profundidade de sondagem de sulco/bolsa e medidas de recessão ou hiperplasia gengivais. No caso de uma recessão, o nível de inserção clínica era a soma dos valores de profundidade de bolsa e da medida de recessão. No caso de uma hiperplasia gengival, era o somatório do valor positivo da profundidade de bolsa com o valor negativo dado a hiperplasia. Ou seja, na prática representará a subtração do valor da hiperplasia daquele atribuído à profundidade de sondagem de bolsa.

#### **4.7.4 Índice de Sangramento à Sondagem**

O índice de sangramento à sondagem foi determinado em todos os sítios mencionados acima no momento dos registros de profundidade de sondagem, observando-se a presença do sangramento em 10 segundos após a remoção da sonda milimetrada do sulco ou bolsa. O exame bucal incluiu, ainda, registro de número de dentes presentes, com lesão de cárie, perdidos e com restaurações, além de qualquer aspecto observado que não se encontrasse dentro dos limites da normalidade.

### **4.8 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA PERIODONTAL**

Todos os indivíduos participantes do estudo tiveram um diagnóstico da condição bucal. O diagnóstico da condição periodontal seguiu os critérios de diagnóstico da doença periodontal propostos por Gomes-Filho et al., (2005). Os descritores clínicos obtidos possibilitaram a classificação da doença periodontal quanto a sua presença e classificação em extensão, gravidade e tipo, como se segue:

#### 4.8.1 Classificação quanto à presença:

Diagnóstico de **Gengivite** – quando o indivíduo não preencheu todos os critérios para presença de periodontite e apresentou sangramento ao estímulo em mais de 25% dos sítios.

Diagnóstico de **Periodontite** – quando o indivíduo apresentou 04 ou mais dentes, com 01 ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 04 mm, com perda de inserção clínica maior ou igual a 03 mm no mesmo sítio, e presença de sangramento ao estímulo (GOMES-FILHO et al., 2007).

#### 4.8.2 Classificação segundo a extensão:

**Periodontite localizada** – quando o total de sítios envolvidos foi menor ou igual a 30%;

**Periodontite generalizada** – quando o total de sítios envolvidos foi maior do que 30%.

#### 4.8.3 Classificação segundo a gravidade:

Foi considerado portador de **periodontite grave** o indivíduo que apresentou 4 ou mais dentes, com um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm, com perda de inserção clínica maior ou igual a 5 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo. Foram considerados portadores de **periodontite moderada** os indivíduos que apresentaram 4 ou mais dentes, com um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm, com perda de inserção clínica maior ou igual a 3 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo. Foram considerados portadores de **periodontite leve** os indivíduos que apresentaram 4 ou mais dentes, com um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm, com perda de inserção clínica maior ou igual a 1 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo .

Aqueles participantes não classificados nos critérios acima foram considerados não portadores de periodontite.

#### 4.9 DIAGNÓSTICO DA ASMA

O Diagnóstico da Asma obedeceu aos critérios estabelecidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012, com base na *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2012), classificando-a de acordo com o seu nível de controle, como descrito no Quadro 01. O diagnóstico foi realizado pelos médicos vinculados ao programa, responsáveis pelo acompanhamento dos pacientes assistidos, assinalados no prontuário médico a cada consulta. Desse modo, os participantes desta pesquisa foram classificados em quatro grupos, de acordo com o diagnóstico de asma grave: **grupo caso 1** - indivíduos com diagnóstico de **asma controlada**; **grupo caso 2** - indivíduos com diagnóstico de **asma parcialmente controlada**; **grupo caso 3** - indivíduos com diagnóstico de **asma não controlada**; **grupo controle** - indivíduos **sem diagnóstico de asma**.

Quadro 1 - Classificação quanto aos níveis de controle da asma (Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2011)

<b>Avaliação do controle clínico da Asma</b>			
<b>Parâmetros</b>	<b>Asma controlada</b>	<b>Asma parcialmente controlada</b>	<b>Asma não controlada</b>
	Todos os parâmetros abaixo	Um ou dois parâmetros abaixo	Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
<b>Sintomas diurnos</b>	Nenhum ou $\leq 2$ por semana	Três ou mais por semana	
<b>Limitação da atividade</b>	Nenhuma	Qualquer	
<b>Sintomas/despertares noturnos</b>	Nenhum	Qualquer	
<b>Necessidade de medicação de alívio</b>	Nenhuma ou $\leq 2$ por semana	Três ou mais por semana	
<b>Função Pulmonar (PFE ou VEF<sub>1</sub>)</b>	Normal	< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)	
<b>Avaliação dos riscos futuros</b> (Exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)			

\*PFE = Pico de fluxo expiratório, \*\*VEF<sub>1</sub>= Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: GINA. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2011.

## 4.10 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS

Para o presente estudo, três modelos de análise serão criados de acordo com o tipo de diagnóstico de asma. Assim, o primeiro modelo avaliará a influência da periodontite na asma controlada. O segundo avaliará o efeito da periodontite na asma parcialmente controlada. E o último analisará a periodontite sobre a asma não controlada.

### 4.10.1 Variável dependente

Dicotômica:

1. Paciente com diagnóstico de asma – de acordo com os critérios acima referidos (item 4.9);
2. Pacientes sem diagnóstico de asma – de acordo com os critérios acima referidos (item 4.9).

### 4.10.2 Variável independente

Dicotômica:

1. Doença periodontal – cada indivíduo teve sua condição periodontal definida com o diagnóstico de periodontite, ou não, determinada pelos parâmetros clínicos periodontais empregados no estudo (item 4.8).

### 4.10.3 Covariáveis

Dados socioeconômicos:

1. Situação conjugal: solteiro (a), casado (a), viúvo (a), união consensual ou divorciado (a).
2. Nível de escolaridade: medida em total de anos de estudo.
3. Ocupação atual e anterior: relato da profissão atual ou anteriormente exercida.
4. Tipo de moradia: casa própria, alugada, de parentes ou amigos, outra situação.
5. Renda familiar: totalidade da renda mensal em salários mínimos da família.
6. Densidade domiciliar: quantidade de indivíduos que moram na mesma residência.

### Fatores biológicos:

1. Idade: medida em anos.
2. Sexo: masculino ou feminino.
3. Peso: medido em quilogramas.
4. Altura: medida em metros.
5. Índice de massa corpórea: determinado pela divisão da massa do indivíduo pelo quadrado de sua altura, sendo que a massa é considerada em quilogramas e a altura, em metros. Por meio desse índice, indivíduos com IMC menor ou igual a 19,9 são considerados de baixo peso, IMC com valores entre 20,0 e 24,9 são considerados de peso normal, valores de IMC entre 25,0 e 29,9 são considerados portadores de sobrepeso e IMC acima ou igual a 30 são diagnosticados com obesidade.
6. Circunferência da cintura: medida em centímetros.
7. Cor da pele: autorreferida, classificada como negra, branca, parda ou outra não especificada.
8. Presença de doenças sistêmicas diagnosticadas previamente: sim ou não para hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose, insuficiência renal, cardiopatias, doenças metabólicas, discrasias sanguíneas, neoplasias, doenças sexualmente transmissíveis, doenças hepáticas e outras a citar.
9. Uso regular de medicações: não ou sim, especificando, em caso afirmativo.
10. Procedimentos cirúrgicos já realizados: não ou sim, especificando, em caso afirmativo.

### Hábitos de vida

1. Tabagismo atual: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, há quanto tempo e quantos cigarros por dia.
2. Ex-tabagista: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, quanto tempo fumou e há quanto tempo abandonou o hábito. Não se aplica nos casos de tabagistas atuantes.
3. Prática de atividade física de forma regular: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, qual atividade e frequência da prática semanal.

### Atenção Odontológica

1. Consulta periódica ao dentista: não ou sim.

2. Período da última consulta realizada: menor que 1 ano, entre 1 a 2 anos, maior que 2 anos ou nunca foi ao dentista.
3. Recebeu alguma orientação sobre higiene bucal: não ou sim.
4. Já extraiu algum dente permanente: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, por qual motivo (cárie, trauma, doença periodontal, ortodontia, outro motivo não especificado) e há quanto tempo (menor que 6 meses, entre 6 meses e um ano, entre 1 e 2 anos, maior que dois anos).
5. Realização da escovação: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, qual a frequência diária.
6. Uso do fio dental: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, qual a frequência diária.
7. Uso de enxaguatórios bucais: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, de que tipo e qual a frequência diária.
8. Troca da escova dental: realizada uma vez por mês, a cada dois meses, a cada três meses, ou maior que quatro meses para troca.

#### Condição bucal

1. Respirador bucal: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, sua ocorrência eventual ou de forma intermitente.
2. Número de dentes presentes: total de unidades dentárias presentes, incluindo os terceiros molares.
3. Número de dentes ausentes: total de unidades dentárias perdidas.
4. Número de dentes cariados: total de unidades dentárias com diagnóstico de doença cárie, com e sem comprometimento pulpar.
5. Número de dentes restaurados satisfatórios: total de unidades dentárias que conservam tratamento restaurador, de forma satisfatória.
6. Número de dentes restaurados insatisfatórios: total de unidades dentárias que conservam tratamento restaurador de forma insatisfatória.
7. Presença de lesões de tecido mole: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, qual o tipo.
8. Presença de má oclusão: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, qual o tipo.
9. Gengivite: não ou sim, de acordo com a porcentagem de sítios com sangramento à sondagem.

#### 4.11 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DE DADOS

Como a coleta de dados ainda se encontra em andamento, e a análise não foi completamente realizada, esta etapa do método será descrita com o tempo verbal no futuro.

Inicialmente, serão realizadas análises descritivas da variável independente principal (periodontite) e das covariáveis consideradas neste estudo como idade, sexo, cor da pele, grau de escolaridade, densidade domiciliar, situação conjugal, cidade de residência, renda familiar, tipo de moradia, tabagismo, uso de bebidas alcoólicas, prática de atividades físicas, atendimento odontológico, orientações sobre saúde bucal, presença de respiração bucal, frequência da escovação dos dentes e limpeza interdentária, uso de antissépticos bucais, periodicidade da troca da escova de dentes, presença de comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial, osteoporose, doença cardiovascular, doença renal, doença gastrointestinal e obesidade baseada no índice de massa corporal.

No segundo momento, serão realizadas análises bivariadas, mediante o uso do teste Qui-quadrado com nível de significância de 5% para estimar o efeito das covariáveis entre os grupos caso e controle. Para estimar a influência da periodontite na asma grave será aplicado o modelo de regressão logística múltipla. Dessa forma, serão inicialmente investigados no modelo multivariado tanto os potenciais modificadores de efeito quanto os potenciais fatores de confusão. Nesse passo, serão estudadas todas aquelas covariáveis pré-selecionadas por meio da análise bivariada e/ou pelo conhecimento teórico que fundamenta a influência dessas covariáveis na associação em estudo.

A investigação de variáveis modificadoras de efeito será realizada com a inclusão de termos produtos no modelo de regressão completo (com todas as variáveis previamente identificadas na análise bivariada), utilizando-se o teste de razão de Máxima Verossimilhança ( $p < 0,05$ ). Após observação da modificação de efeito, serão empregados procedimentos para avaliação de confundimento nas outras covariáveis. Nesse sentido, serão consideradas confundidoras da associação principal (periodontite versus asma grave) aquelas covariáveis que produziram uma diferença maior ou igual que 10% entre a medida de associação do modelo reduzido (variável testada) e a medida de associação do modelo completo. Ademais, serão ainda consideradas aquelas covariáveis reconhecidas como confundidores clássicos da associação entre periodontite e asma grave.

Será utilizado o software STATA versão 10.0 (Lakeway Drive, Texas, 2007) e o SPSS (versão 17.0).



### 4.11.1 Modelo Explicativo

A análise da associação entre periodontite e asma grave, considerando-se os seus diferentes níveis de controle – asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada –, levará em consideração os múltiplos fatores envolvidos em ambas as condições de saúde, sendo a periodontite (variável independente) a exposição a ser avaliada, ao passo que a asma grave (variável dependente) será o desfecho em estudo. Inicialmente e com base na literatura, este estudo considerará o nível de escolaridade, idade, tabagismo e respiração bucal como possíveis covariáveis confundidoras, por estarem associadas tanto à exposição quanto ao efeito, simultaneamente.

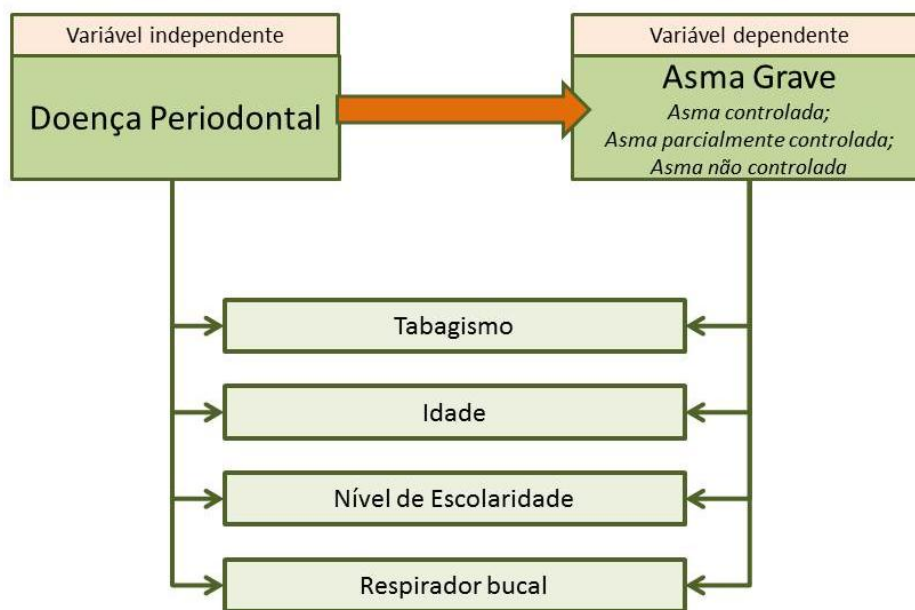


Figura 04 - Diagrama do modelo explicativo referente à associação entre periodontite e asma grave em seus diferentes níveis de controle

## 4.12 ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS À PESQUISA

Todos os pacientes participantes da pesquisa foram informados, de forma minuciosa, sobre os objetivos e etapas do estudo e, portanto, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da

Maternidade Climério de Oliveira / Universidade Federal da Bahia, situada na Rua do Limoeiro, 137, Bairro de Nazaré, Salvador - Bahia, com registro no CONEP sob o número 15782/ processo nº 25000.013834/2010-96.

## 5 RESULTADOS

Os achados apresentados nesta dissertação compreendem os resultados parciais da pesquisa, ainda em fase de coleta dos dados. Até o momento, aceitaram participar do estudo 378 indivíduos, recrutados nos meses de março a novembro de 2012, na sede do ProAR na cidade de Salvador-Bahia. Desse universo de participantes, 17 indivíduos foram excluídos por apresentarem um número inferior a quatro unidades dentárias presentes em boca. Assim, 361 indivíduos fizeram parte da amostra, sendo estes distribuídos em um grupo controle e três grupos caso, de acordo com o diagnóstico de asma grave, da seguinte forma: **grupo controle** – 107 indivíduos sem diagnóstico de asma; **grupo caso 1** - 88 indivíduos com diagnóstico de asma controlada; **grupo caso 2** – 107 indivíduos com diagnóstico de asma parcialmente controlada; e **grupo caso 3** – 59 indivíduos com asma não controlada.

A média de idade dos participantes do **grupo controle** foi de 43,8 anos ( $\pm 14,6$  anos) e mediana de 44 anos, variando de 18 a 78 anos. Para os grupos com diagnóstico de asma grave, a distribuição da idade variou conforme o controle da inflamação crônica das vias aéreas. Para o **grupo caso 1** – asma controlada, a média de idade foi de 51,6 anos ( $\pm 13,8$  anos), e mediana de 50 anos, variando de 21 a 89 anos. Para o **grupo caso 2** – asma parcialmente controlada, a média de idade foi de 46,8 anos ( $\pm 10,8$  anos) e mediana de 48 anos, variando de 18 a 69 anos. Para o **grupo caso 3** – asma não controlada, a média de idade foi de 51,6 anos ( $\pm 11,1$  anos) e mediana de 52 anos, variando de 26 a 76 anos.

A distribuição das características sociodemográficas dos participantes, segundo o diagnóstico de asma grave, estão demonstradas na Tabela 01. Os grupos casos e controle se apresentaram relativamente homogêneos, no que se refere à maioria das características avaliadas, observando-se diferenças estatisticamente significantes ( $p \leq 0,05$ ) apenas para a idade, nível de escolaridade (exceto o grupo caso 2) e cidade de residência (exceto o grupo caso 3). Os grupos casos apresentaram maior frequência de participantes na faixa etária maior que 39 anos (83,0%, 74,8%, 84,7% vs 57,9%), com nível de escolaridade menor e igual a quatro anos de estudo (34,1%, 37,3% vs 15,9%) e com residência no interior do estado da Bahia (17,0%, 17,8% vs 7,5%), quando comparados ao grupo controle.

Em relação aos hábitos de vida e de saúde bucal (Tabela 02) entre todos os grupos casos e controle, a maior parte das características se mostrou homogênea, demonstrando que os grupos são comparáveis, sendo que naqueles participantes que se autorreferiram como ex-tabagistas (exceto o grupo caso 2), respirador bucal, que faziam uso de fio dental (apenas o

grupo 3) e de antisséptico bucal (apenas o grupo 1), essas características apresentaram diferenças estatisticamente significantes ( $p \leq 0,05$ ) entre os grupos de comparação. Os participantes dos grupos casos relataram maior proporção de ex-tabagistas (36,8%, 35,6% vs. 17,8%), de respirador bucal (86,4%, 88,8%, 96,6% vs. 52,3%), de não ter hábito do uso de fio dental (66,1% vs. 49,5%) e de antisséptico bucal (70,5% vs. 57,0%), quando comparados aos controles.

A Tabela 03 apresenta a distribuição das características dos grupos de comparação, de acordo com as condições gerais de saúde. Os participantes com asma grave não controlada (grupo caso 3) relataram em maior proporção apresentar hipertensão (54,2% vs. 28,0%,  $p=0,00$ ), doença cardiovascular (13,6% vs. 4,7%,  $p=0,04$ ) e têm maior frequência de índice de massa corporal  $\geq 25$  (84,7% vs. 26,1%,  $p=0,01$ ). Já os participantes com asma grave controlada (grupo caso 1) relataram em maior proporção apenas apresentar hipertensão (43,7% vs. 28,0%,  $p=0,02$ ), quando comparados aos controles, demonstrando comparabilidade entre os grupos. Quando a exposição do presente estudo foi avaliada, presença de periodontite, como era esperada, foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre os grupos casos e controle, pois a infecção periodontal se apresentou mais frequente entre os participantes com diagnóstico de asma grave e essa ocorrência aumentou, de acordo com o pior controle da inflamação crônica das vias aéreas, isto é, 46,6% no grupo com asma controlada, 60,7% naquele com asma parcialmente controlada e 59,3% no grupo com asma não controlada, quando se comparou a frequência de 29,0% de periodontite no grupo controle.

A condição de saúde bucal ainda foi avaliada de acordo com a presença de lesões de cárie dentária e índices de placa visível e sangramento à sondagem (Tabela 04). Em relação aos descritores clínicos bucais investigados, os casos confirmaram as piores condições, quando comparados aos controles, com diferenças médias estatisticamente significantes ( $p \leq 0,05$ ) para os índices de dentes cariados, perdidos e obturados, de placa visível e de sangramento à sondagem. Dentre os componentes do índice CPOD, o componente “dentes perdidos” foi o único que apresentou diferença média estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre os casos e controle.

Tanto as médias quanto as medianas se apresentaram com maiores valores em todos os grupos casos, quando comparados aos controles, e pode-se observar, ainda, que esses valores aumentaram de acordo com o pior controle da inflamação crônica das vias aéreas. Por exemplo, enquanto a média do índice CPOD para o grupo controle foi de 14,56, para o grupo com asma controlada foi de 17,69, aumentando para 18,75 nos grupos com asma parcialmente

controlada e 19,49, com asma não controlada. Essa mesma tendência de aumento foi observada para os outros descritores clínicos acima mencionados (Tabela 04).

Na análise de associação bruta, verificou-se que entre os participantes com periodontite, a chance de apresentar asma controlada foi duas vezes maior que entre aqueles sem diagnóstico de asma ( $OR_{bruta} = 2,14$ ; IC 95% [1,15-3,86]), sendo essa diferença estatisticamente significativa. Quando foram avaliados os participantes do grupo 2, observou-se que entre aqueles com periodontite, a chance de apresentar asma parcialmente controlada foi, aproximadamente, quatro vezes maior que entre aqueles sem diagnóstico de asma ( $OR_{bruta} = 3,74$ ; IC 95% [2,14-6,71]), sendo essa diferença estatisticamente significativa. Por fim, verificou-se também que entre os participantes com periodontite, a chance de apresentar asma não controlada foi, aproximadamente, três e meia vezes maior que entre aqueles sem diagnóstico da doença respiratória ( $OR_{bruta} = 3,58$ ; IC 95% [1,84-6,96]) e com diferença estatisticamente significativa.

Como a coleta de dados ainda se encontra em andamento para composição do tamanho mínimo das amostras, as análises estratificada e de regressão logística serão realizadas ao final da coleta. Assim, independentemente da verificação, ou não, de efeito de interação ou de potenciais confundidores, pretende-se incorporar ao modelo final de análise as seguintes covariáveis: idade, nível de escolaridade, respirador bucal e índice de massa corporal  $\geq 25$ , com base no conhecimento teórico sobre a influência dessas covariáveis, tanto na exposição (periodontite) quanto no desfecho (asma grave). Desse modo, espera-se obter as medidas de associação ajustadas, representando a real magnitude da relação em estudo.

Tabela 01 – Distribuição das características sociodemográficas entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).

	Controle N =107		Grupo Caso 1 <sup>1</sup> N = 88			Grupo Caso 2 <sup>2</sup> N = 107			Grupo Caso 3 <sup>3</sup> N =59		
<i>Idade (em anos)</i>	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
18- 39	45	42,1	15	17,0	0,01	27	25,2	0,01	9	15,3	0,00
>39	62	57,9	73	83,0		80	74,8		50	84,7	
<i>Sexo</i>	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
Masculino	17	15,9	17	19,3	0,53	20	18,7	0,59	7	11,9	0,48
Feminino	90	84,1	71	80,7		87	81,3		52	88,1	
<i>Cor da pele</i>	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
Branca	25	23,4	23	26,1	0,66	21	19,6	0,51	13	22,0	0,85
Negra/Parda	82	76,6	65	73,9		86	80,4		46	78,0	
<i>Nível de Escolaridade (anos de estudo)</i>	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
≤4 anos	17	15,9	30	34,1	0,00	19	17,8	0,71	22	37,3	0,00
>4 anos	90	84,1	58	65,9		88	82,2		37	62,7	
<i>Densidade domiciliar (número de pessoas)</i>	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
≤ 3 pessoas	60	56,1	60	68,2	0,08	65	60,7	0,49	33	55,9	0,98
> 3 pessoas	47	43,9	28	31,8		42	39,3		26	44,1	
<i>Situação conjugal</i>	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
Com companheiro	52	48,6	41	46,6	0,78	54	50,5	0,785	25	42,4	0,44
Sem companheiro	55	51,4	47	53,4		53	49,5		34	57,6	
<i>Cidade de Residência</i>	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
Salvador	99	92,5	73	83,0	0,04	88	82,2	0,02	53	89,8	0,55
Interior	8	7,5	15	17,0		19	17,8		6	10,2	
<i>Renda familiar (em salário mínimo)</i>	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
≤1 salário	46	43,0	48	54,5	0,11	59	55,1	0,78	32	54,2	0,16
> 1 salário	61	57,0	40	45,5		48	44,9		27	45,8	
<i>Moradia</i>	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
Própria	83	77,6	74	84,1	0,25	77	72,0	0,345	48	81,4	0,57
Não própria	24	22,4	14	15,9		30	28,0		11	18,6	

<sup>1</sup> indivíduos com diagnóstico de asma controlada;

<sup>2</sup> indivíduos com diagnóstico de asma parcialmente controlada;

<sup>3</sup> indivíduos com diagnóstico de asma não controlada;

P: nível de significância ≤ 0,05.

Tabela 02 – Distribuição das características relacionadas com hábitos de vida e de saúde bucal entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).

	Controle N = 107		Grupo Caso 1 <sup>1</sup> N = 88			Grupo Caso 2 <sup>2</sup> N = 107			Grupo Caso 3 <sup>3</sup> N = 59		
	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
<b>Tabagismo</b>											
Sim	3	2,8	0	0,0	0,11	4	3,4	0,70	0	0,0	0,19
Não	104	97,2	88	100,0		103	96,3		59	100,0	
<b>Ex-tabagista</b>											
Sim	19	17,8	32	36,4	0,00	25	24,3	0,29	21	35,6	0,01
Não	85	79,4	56	63,6		78	75,7		38	64,4	
<b>Atividade Física</b>											
Sim	32	29,9	32	36,4	0,34	39	36,4	0,31	20	33,9	0,59
Não	75	70,1	56	63,6		68	63,6		39	66,1	
<b>Consulta ao Cirurgião-Dentista</b>											
Sim	46	43,0	45	51,1	0,26	41	38,3	0,48	23	39,0	0,61
Não	61	57,0	43	48,9		66	61,7		36	61,0	
<b>Última consulta ao Cirurgião-Dentista</b>											
Nunca ou ≥ 1 ano	71	66,4	55	62,5	0,57	80	74,8	0,18	42	71,2	0,52
< 1 ano	36	33,6	33	37,5		8027	25,2		17	28,8	
<b>Orientações de Saúde Bucal</b>											
Sim	81	75,7	63	71,6	0,55	76	71,0	0,44	39	66,1	0,19
Não	26	24,3	25	28,4		31	29,0		20	33,9	
<b>Respirador Bucal</b>											
Sim	56	52,3	76	86,4	0,00	95	88,8	0,00	57	96,6	0,00
Não	51	47,7	12	13,6		12	11,2		2	3,4	
<b>Frequência de Escovação</b>											
< 3x/dia	62	57,9	47	53,4	0,57	59	55,1	0,68	31	52,5	0,50
3x/dia ou +	45	42,1	41	46,6		48	44,9		28	47,5	
<b>Uso de Fio Dental</b>											
Sim	54	50,5	38	43,2	0,31	47	43,9	0,37	20	33,9	0,04
Não	53	49,5	50	56,8		60	56,1		39	66,1	
<b>Uso de Antisséptico Bucal</b>											
Sim	46	43,0	26	29,5	0,05	52	48,6	0,41	19	32,2	0,17
Não	61	57,0	62	70,5		55	51,4		40	67,8	
<b>Troca de Escova</b>											
< 4 meses	63	58,9	46	52,3	0,35	69	64,5	0,339	34	57,6	0,87
≥ 4 meses	44	41,1	42	47,7		38	35,5		25	42,4	

<sup>1</sup> indivíduos com diagnóstico de asma controlada;

<sup>2</sup> indivíduos com diagnóstico de asma parcialmente controlada;

<sup>3</sup> indivíduos com diagnóstico de asma não controlada;  
P: nível de significância  $\leq 0,05$ ;

Tabela 03 – Distribuição das características relacionadas com as condições gerais de saúde avaliadas entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).

	Controle N = 107		Grupo Caso 1 <sup>1</sup> N = 88			Grupo Caso 2 <sup>2</sup> N = 107			Grupo Caso 3 <sup>3</sup> N = 59		
	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P
<b>Hipertensão</b>											
Sim	30	28,0	39	43,7	0,02	41	38,3	0,11	32	54,2	0,00
Não	77	72,0	49	56,3		66	61,7		27	45,8	
<b>Diabetes</b>											
Sim	09	8,4	12	13,6	0,24	11	10,3	0,64	7	11,9	0,47
Não	98	91,6	76	86,4		96	89,7		52	88,1	
<b>Osteoporose</b>											
Sim	03	2,8	9	10,2	0,83	7	6,5	0,19	3	5,1	0,45
Não	104	97,2	79	89,8		100	93,5		56	94,9	
<b>Doença renal</b>											
Sim	1	0,9	1	1,1	0,89	2	1,9	0,56	1	1,7	0,67
Não	106	99,1	87	98,9		105	98,1		58	98,3	
<b>Hipercolesterolemia</b>											
Sim	17	15,9	13	14,8	0,83	16	15,0	0,85	11	18,6	0,65
Não	90	84,1	75	85,2		91	85,0		48	81,4	
<b>Doença Cardiovascular</b>											
Sim	5	4,7	6	6,8	0,52	4	3,7	0,73	8	13,6	0,04
Não	102	95,3	82	93,2		103	96,3		51	86,4	
<b>Índice de Massa Corporal (peso/altura<sup>2</sup>)</b>											
< 25	37	34,6	23	26,1	0,30	29	27,1	0,24	9	15,3	0,01
≥ 25	23	26,1	65	73,9		78	72,9		50	84,7	
Dados não informados	47										
<b>Diagnóstico de Periodontite</b>											
Sim	31	29,0	41	46,6	0,01	65	60,7	0,00	35	59,3	0,00
Não	76	71,0	47	53,4		42	39,3		24	40,7	

<sup>1</sup> indivíduos com diagnóstico de asma controlada;

<sup>2</sup> indivíduos com diagnóstico de asma parcialmente controlada;

<sup>3</sup> indivíduos com diagnóstico de asma não controlada;

P: nível de significância  $\leq 0,05$ .



Tabela 04 – Distribuição de outras características relacionadas com a condição bucal entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).

	Controle N = 107			Grupo Caso 1 <sup>1</sup> N = 88			P*	Grupo Caso 2 <sup>2</sup> N = 107			P*	Grupo Caso 3 <sup>3</sup> N = 59			P*
	Média	mediana	min – max	média	mediana	min – max		média	mediana	min – max		média	mediana	min – max	
<i>dentês cariados</i>	1,88	1	0-14	2,06	1,5	0-8	0,497	2,49	2	0-15	0,090	2,37	2	0-11	0,082
<i>dentês perdidos</i>	8,81	6	0-28	12,48	11	0-32	0,007	11,59	11	0-28	0,006	13,81	12	0-27	0,000
<i>dentês restaurados</i>	3,60	3	0-21	2,89	2	0-15	0,307	3,33	2	0-18	0,844	2,36	2	0-12	0,105
<i>índice CPOD</i>	14,56	16	0-30	17,69	18	0-32	0,010	18,75	20	0-32	0,000	19,49	18	1-32	0,000
<i>IP (%)</i>	32,05	23,6	2-100	49,99	50,2	0-100	0,000	54,3	56,6	6-100	0,000	54,8	57,3	10-100	0,000
<i>SS (%)</i>	14,83	7,8	0-100	21,97	15,3	0-89	0,004	27,8	22,7	0-100	0,000	19,5	20,2	0-89	0,000

\* P: nível de significância  $\leq 0,05$ , Mann-Whitney;

<sup>1</sup> indivíduos com diagnóstico de asma controlada;

<sup>2</sup> indivíduos com diagnóstico de asma parcialmente controlada;

<sup>3</sup> indivíduos com diagnóstico de asma não controlada.

Tabela 05 – Medidas de associação bruta entre periodontite e asma grave controlada, parcialmente controlada e não controlada.

<i>Diagnóstico de Periodontite</i>	Controle N = 107		Grupo Caso 1 <sup>1</sup> N = 88					Grupo Caso 2 <sup>2</sup> N = 107						Grupo Caso 3 <sup>3</sup> N = 59			
	N	%	N	%	OR <sub>bruta</sub>	IC 95%	P	N	%	OR <sub>bruta</sub>	IC 95%	P	N	%	OR <sub>bruta</sub>	IC 95%	P
Sim	31	29,0	41	46,6	2,14	1,15 -	0,011	65	60,7	3,74	2,14 -	0,000	35	59,3	3,58	1,84 -	0,000
Não	76	71,0	47	53,4		3,86		42	39,3		6,71		24	40,7		6,96	

\* P: nível de significância  $\leq 0,05$ <sup>1</sup> indivíduos com diagnóstico de asma controlada;<sup>2</sup> indivíduos com diagnóstico de asma parcialmente controlada;<sup>3</sup> indivíduos com diagnóstico de asma não controlada.

## 6 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo mostraram que a periodontite teve influência na ocorrência da asma grave controlada, parcialmente controlada e não controlada, tendo em vista que os indivíduos com periodontite apresentaram de duas a, aproximadamente, quatro vezes mais chance de terem a inflamação brônquica do que aqueles que não tinham a infecção periodontal. Esses achados de associação positiva entre a periodontite e a asma corroboram com a maior parte dos poucos estudos encontrados na literatura sobre o tema (STENSSON *et al.*, 2010a; STENSSON *et al.*, 2010b; YAGHOBEE *et al.*, 2007), no entanto vão de encontro ao estudo de FRIEDRICH *et al.*, 2006. O tema em análise ainda é incipiente, havendo poucas investigações que avaliaram a influência da periodontite sobre a asma grave, tornando mais difícil a comparabilidade dos achados entre os estudos e diante das diferenças nos métodos empregados.

A evidência científica que suporta a plausibilidade biológica da influência da periodontite sobre a asma grave está relacionada à ação das metaloproteinases da matriz (MMPs), um grupo de enzimas responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular e das membranas basais. As MMPs (-1, -2, -3, -8 e -9) são as principais responsáveis pela quebra do colágeno durante a destruição tecidual periodontal. Indivíduos com periodontite apresentaram níveis significativamente maiores de MMP-2 e MMP-9 do que indivíduos saudáveis, provocando desequilíbrio entre a produção e a degradação do colágeno, culminando com a perda de inserção periodontal. (NAVARRO *et al.*, 2006). No que diz respeito à asma, várias MMPs têm sido investigadas e têm sido revelado o papel desse grupo de enzimas no processo de remodelamento brônquico na asma, principalmente as MMP-1, MMP-9 e MMP-12 presentes também em resposta à infecção periodontal. Interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas causam lesão e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autônomo e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea (HOLGATE, 2000; GUEDERS *et al.*, 2006). Desse modo, a presença de níveis aumentados de MMPs, devido à infecção periodontal em portadores de asma, por via hematogênica, poderia contribuir para o aumento da capacidade de clivagem de proteínas estruturais, como fibras colágenas e elásticas no tecido respiratório, culminando com o remodelamento brônquico, exacerbação dos sintomas e com o aumento da morbidade da doença.

Embora os poucos estudos que existem sobre o tema, em grande maioria reportem à associação positiva entre a periodontite e a asma, confirmando os achados do presente estudo, avanços e limites alcançados sobre a temática podem ser identificados por meio da comparabilidade entre as estratégias metodológicas empregadas nas pesquisas.

O cálculo da amostra para o presente estudo estimou um número mínimo que variou de 96 a 206 indivíduos entre casos de asma grave e não portadores da inflamação brônquica, de acordo com o controle clínico da doença respiratória. Dos quatro trabalhos analisados, dois foram realizados com apenas 40 indivíduos em toda a amostra e apresentaram resultados de associação positiva (STENSSON et al., 2010a; STENSSON et al., 2010b). Nos dois outros, com 100 e 2.837 indivíduos na amostra, respectivamente, os resultados foram discordantes, sendo que o primeiro encontrou associação positiva (YAGHOBEE et al., 2007), ao passo que o segundo não observou associação (FRIEDRICH et al., 2006).

É importante destacar que, para a realização de um estudo de associação, como o presente trabalho, é imprescindível que seja robusto o critério de diagnóstico – tanto da exposição quanto do desfecho –, com suficiente especificidade, para que, dentre aqueles com diagnóstico das doenças em análise, não existam indivíduos com diagnóstico falso-positivo.

No que se refere à periodontite, dos estudos acima referidos, um utilizou sangramento gengival e índice de placa como critério de diagnóstico (STENSSON et al., 2010a). O outro, presença de profundidade de sondagem maior que 4 mm e índice de placa (STENSSON et al., 2010b). O terceiro, perda de inserção clínica maior que 3 mm em, pelo menos, 8% dos sítios avaliados (FRIEDRICH et al., 2006). O último empregou o índice de doença periodontal, que estima o grau desta baseado em seis dentes índices, pela medida de inflamação gengival, profundidade de sondagem de bolsa, cálculo e placa, atrição, mobilidade e ausência de contato interdentário (YAGHOBEE et al., 2007).

No presente estudo, empregou-se a combinação de quatro descritores clínicos, além de que, para ser considerado com diagnóstico de periodontite, o indivíduo deveria ter ao menos quatro dentes, com no mínimo um sítio, com a profundidade de sondagem maior e igual a quatro milímetros, perda de inserção maior e igual a três milímetros e sangramento à sondagem no mesmo sítio (GOMES-FILHO et al., 2007). O referido critério para classificar a doença periodontal é bastante específico, garantindo confiabilidade naqueles incluídos no grupo de indivíduos com periodontite, já sendo empregado em outros estudos epidemiológicos os quais buscaram elucidar a associação entre a periodontite e outras doenças/condições sistêmicas (CRUZ et al., 2009; PASSOS et al., 2010; GOMES-FILHO et al., 2011; GOMES-FILHO et al., 2012).

Quanto à classificação da asma grave, vale salientar que no presente estudo foram usados os parâmetros de controle clínico da asma que se baseiam na extensão com a qual as manifestações da inflamação brônquica podem ser suprimidas, seja de forma espontânea, seja por meio de tratamento. No controle das limitações clínicas das últimas quatro semanas foram avaliados: os sintomas, a necessidade de medicação de alívio e a limitação de atividades físicas e da intensidade da limitação ao fluxo aéreo (GINA, 2011). O referido critério tem sido empregado em estudos epidemiológicos que avaliam a condição respiratória (PONTE et al., 2008). Dos trabalhos encontrados na literatura sobre a temática em investigação, dois consideraram a gravidade da asma, de acordo com o número de hospitalizações ocorridas e episódios de crises agudas (STENSSON et al., 2010b; YAGHOBEE et al., 2007). Os demais empregaram número de episódios semanais e uso regular de medicação antiasmática (STENSSON et al., 2010a; FRIEDRICH et al., 2006).

Outro aspecto importante a ser avaliado é a idade da amostra. Os trabalhos de Stenson et al., (2010ab) foram realizados em indivíduos jovens, com faixa etária que variou de 12 a 16 e 18 a 24 anos, respectivamente. Yaghobee et al. (2007) empregaram uma faixa etária média de 39,6, ao passo que no estudo de Friedrich et al. (2006) foram avaliados indivíduos com idade variando de 20 a 59 anos. Essa diferença na faixa etária pode dificultar o diagnóstico da condição periodontal compatível com periodontite crônica, a qual ocorre, normalmente, em faixas etárias superiores aos 30 anos. No presente estudo, a idade dos participantes do grupo controle variou de 18 a 78 anos, ao passo que nos grupos com diagnóstico de asma grave, essa variação foi de 18 a 89 anos.

No que se refere ao desenho de estudo utilizado para investigar a associação entre a periodontite e a asma grave, houve predomínio de estudos caso-controle (STENSSON et al., 2010a; STENSSON et al., 2010b; YAGHOBEE et al., 2007). Embora esse tipo de desenho de estudo não seja o mais indicado para se estabelecer relação causa e efeito entre os fatores de exposição e desfecho, ele apresenta vantagens em relação a outros tipos, a saber: menor tempo de realização da pesquisa, custo, menor quantidade de recurso humano especializado, dentre outros aspectos, e por isso foi também empregado na presente investigação. Apenas na investigação realizada por Friedrich et al. (2006) foram utilizados dados de um estudo de base populacional, sendo que dos 2837 indivíduos examinados, 114 apresentavam diagnóstico de asma.

Importante, ainda, salientar que algumas características da condição bucal dos participantes no presente estudo foram confirmadas pelas investigações anteriores. Os casos de asma grave confirmaram as piores condições, quando comparados aos controles, com

diferenças médias estatisticamente significantes para os índices de dentes cariados, perdidos e obturados, de placa visível e de sangramento à sondagem. Tanto as médias quanto as medianas se apresentaram com maiores valores em todos os grupos com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, quando comparados aos controles, e pode-se ainda observar que esses valores aumentaram de acordo com o pior controle da inflamação brônquica. YAGHOBEE et al. (2007) relataram maior valor de índice de placa nos casos de asma comparados aos controles, com diferença estatisticamente significativa. STENSSON et al. (2010ab) observaram maior prevalência de cárie e inflamação gengival entre aqueles com diagnóstico de asma em comparação aos livres da doença respiratória. Verificaram ainda que, no grupo com asma, o fluxo salivar é menor que no grupo controle e o pH da placa bacteriana é mais elevado, podendo estes serem responsáveis pela maior experiência de cárie nos estudos.

Adicionalmente, embora a medida de associação entre periodontite e asma grave apresentada neste estudo não tenha sido feita com o ajuste para possíveis covariáveis confundidoras, pretende-se, ao final da coleta, com a obtenção do tamanho mínimo de participantes para cada grupo alvo de comparação, conforme o cálculo do tamanho amostral, estimar a *odds ratio* ajustada a possíveis confundidores, reconhecidos pela sua influência na associação em estudo, a exemplo de idade, hábito de fumar, nível de escolaridade e respirador bucal.

No presente estudo, a faixa etária média da população estudada foi de 47,7 anos. Com o envelhecimento da população, doenças crônicas não transmissíveis, como a asma, passaram a representar uma expressiva e crescente demanda aos serviços de saúde, observando-se o aumento da prevalência de doenças respiratórias crônicas entre a população adulta (WHO, 2011). Do mesmo modo, a doença periodontal ocorre com maior frequência em indivíduos de faixas etárias mais avançadas, nos quais a prevalência pode chegar em torno de 90% entre os indivíduos brasileiros com idade entre 45 e 49 anos (SANTOS et al., 2011).

Entre os portadores de asma, o hábito de fumar pode interferir negativamente em seu controle e piorar a sua gravidade. Estudos que compararam indivíduos com asma, referindo-se tabagistas com não tabagistas, mostraram que os primeiros têm um número maior de sintomas, usam mais medicações de resgate e têm pior qualidade de vida (GALLEFOSS, 2003, DIAS-JUNIOR et al., 2009,). Quanto à periodontite, o hábito de fumar é um fator de risco clássico para a progressão da destruição dos tecidos periodontais (ALBANDAR, et al., 2000).

Em relação ao nível de escolaridade, bem como à renda familiar, covariáveis colineares, no que se refere às condições socioeconômicas, é consenso na literatura que tanto a periodontite quanto a asma grave são mais prevalentes nos piores estratos desses fatores. Apesar de as doenças respiratórias e periodontais acometerem todos os estratos sociais, a percepção dos sintomas e a busca por atendimento parecem ser maiores quanto mais instrução a população apresentar, bem como quanto maior poder econômico dispuser (ARANHA et al., 2011). Além disso, quanto maior o grau de instrução, maior facilidade de entendimento das manobras para controle dos sintomas da asma e da periodontite, bem como maior adesão aos planos de tratamento.

Neste estudo, a prevalência de respiração bucal, seja transitória, seja intermitente, aumentou de forma proporcional ao aumento da gravidade da asma. Com a obstrução do fluxo aéreo desencadeada pela asma, a necessidade de inspiração de um maior volume de ar leva o indivíduo a utilizar a via bucal como alternativa de respiração. Ademais, inúmeros estudos elucidam a estreita associação do não controle da asma com a presença de rinite alérgica (BRAIDO et al., 2012; KUSHWAHA et al., 2012; MAIO *et al.*, 2012). Sendo assim, a rinite alérgica – considerada como principal fator etiológico da respiração bucal pela presença da obstrução nasal – caracteriza-se pelo estabelecimento de um processo inflamatório desencadeado por alérgenos ambientais, com interferência direta na comorbidade da asma. No presente estudo, a prevalência da rinite alérgica entre os indivíduos com asma configurou-se como um fator de destaque, uma vez que, entre os indivíduos portadores de sua forma não controlada, a prevalência alcançou quase a totalidade dos indivíduos avaliados.

Vale, ainda, salientar que o presente estudo é o primeiro encontrado na temática a qual associa a periodontite à asma grave, classificando os indivíduos em grupos, de acordo com o controle clínico da asma. Assim, pode-se perceber mais claramente o aumento gradativo da ocorrência de indivíduos com periodontite, à proporção que o controle clínico da asma grave não é alcançado. Faz-se necessário, portanto, lançar mão do emprego de medicações para controle dos sintomas da inflamação brônquica, tanto por inalação quanto por via oral, geralmente com o emprego de corticosteroides. Desse modo, a interferência do uso de medicação pode ser estratificada previamente, possibilitando separar, entre os participantes, aqueles que sofreram a influência dos efeitos desse medicamento no sistema imunológico.

Os corticosteroides são medicamentos de escolha, principalmente na forma inalada, para o tratamento da asma crônica, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e à liberação direta no local da ação, embora um subgrupo de indivíduos necessite ainda de doses orais

suplementares para o controle da doença (GINA, 2009). Sistemicamente, os esteroides, além de bloquearem a resposta inflamatória, deprimem o sistema imunológico, reduzindo a capacidade de defesa de alguns tipos de células sanguíneas, aumentando a suscetibilidade do indivíduo à infecção por alguns patógenos (SANTOS et al., 2007). Podem contribuir ainda para a reabsorção óssea, por atuarem diretamente no osteoblasto, diminuindo a formação óssea. Complementarmente, atuam diminuindo a absorção intestinal de cálcio e aumentando sua excreção renal, de modo a promover um hiperparatireoidismo secundário, que resulta em maior reabsorção óssea. Doses acima de 5 a 7,5 mg/dia, por tempo superior a três a seis meses, em adulto, são consideradas indutoras de osteoporose (CAMPOS et al., 2003).

Nesse sentido, a estratificação dos grupos com asma grave parece melhor elucidar o papel dos corticosteroides na estrutura dos tecidos periodontais. Salienta-se que os indivíduos com asma controlada, em grande parte não fazem uso de medicamento para controle da doença, ou quando necessitam de medicamento para alívio dos sintomas, o fazem 2 vezes por semana, pelo menos. Já aqueles com asma parcialmente controlada ou não controlada fazem o uso de medicamento três ou mais vezes por semana. A atuação desse tipo de medicação no tecido periodontal pode ser explicada pela sua influência nas células epiteliais, linfócitos e mastócitos, diminuição da síntese de colágeno, prejuízo no metabolismo ósseo, além de redução dos linfócitos T ativados e influxo de fagócitos (SANTOS et al., 2007). Adicionalmente, em indivíduos com asma, o aumento da concentração de IgE no tecido gengival pode contribuir para o estabelecimento da destruição periodontal. Essa mesma concentração aumentada pode ser vista em estados de inflamação gengival mais grave em indivíduos não asmáticos, embora mecanismos de defesa imunológica não tenham se mostrado alterados (THOMAS et al., 2010).

Apesar dos resultados positivos da influência da periodontite sobre a asma grave no presente estudo, algumas limitações devem ser consideradas. As informações relacionadas à presença de outras doenças sistêmicas foram autorreferidas, muito embora os participantes estivessem em acompanhamento em um serviço de saúde para controle da asma, e toda a medicação e exames relacionados à enfermidade sejam obtidos gratuitamente nesse serviço, conferindo maior homogeneidade aos participantes da pesquisa. Outro fator importante que não pode ser analisado foi o diagnóstico de depressão entre os participantes, pois não se dispunha de instrumento adequado para avaliação, no início da coleta. Sabe-se que o uso de antidepressivos tem influência no controle da asma (VALENÇA et al., 2006).

Finalmente, embora os resultados relatados neste estudo promovam maior evidência para essa importante associação, estudos prospectivos futuros, bem como ensaios clínicos



randomizados devem ser realizados, a fim de melhor testar a hipótese da influência da periodontite na asma grave, ampliando o conhecimento nessa área do saber e, ainda, esclarecer mais profundamente o mecanismo biológico envolvido entre as duas doenças.

## 7 CONCLUSÃO

De acordo com o método empregado neste estudo e diante das suas limitações, os achados sinalizam para a associação positiva entre a infecção periodontal e a inflamação brônquica. A ocorrência de indivíduos com periodontite era maior à proporção que o controle clínico da asma grave necessitava de meios adicionais para o alívio dos sintomas da doença. Desse modo, indivíduos com asma controlada apresentaram frequência de periodontite menor que aqueles com asma grave parcialmente controlada e asma não controlada. Assim, parece plausível concluir sobre a influência da periodontite nos diferentes níveis de controle clínico da asma grave.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANDAR, J. M.; STRECKFUS, C. F.; ADESANYA, M. R.; WINN, D. M. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. **J Periodontol.** v. 71, n. 12, p.:874-81, 2000.

ALVES, T. D. B. **Saúde Bucal de escolares com 12 anos de idade do município de Feira de Santana – BAHIA – zona urbana.** São Paulo – SP, 2003. [Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo]. 130p.

ANTUNES, J. L. F.; NARVAIL, P. C. Políticas de saúde bucal no Brasil e seu impacto sobre as desigualdades em saúde. **Rev. Saúde Pública.** V. 44, n. 2, p: 360-65, 2010.

ARANHA, M. A. F., GRISI, S. J. F. E.; ESCOBAR, A. M. U. Escobar. Relationship between respiratory tract diseases declared by parentes and socioeconomic and cultural factors. **Rev Paul Pediatr.** v. 29, n. 3, p.: 352-56, 2011.

ARBES, S. J.; MATSUI, E. C. Can oral pathogens influence allergic disease? **J Allergy Clin Immunol.** v.127, p.: 1119-27, 2011.

ARMITAGE, C. G. Development of a classification system for Periodontal Disease and conditions. **Ann. Periodontol.**, Chicago, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.

BACHERT, C.; VAN STEEN, K.; ZHANG, N.; HOLTAPPELS, G.; CATTART, T.; MAUS, B.; BUHL, R.; TAUBE, C.; KORN, S. Specific IgE against Staphylococcus aureus enterotoxins: an independent risk factor for asthma. **J Allergy Clin Immunol.** v.130, n.2, p.:376-81, 2012.

BALAN, H.; POPESCU, E.; ANGELESCU, G. Pathologic crossroads: cardio-vascular diseases, periodontal diseases and calcium antagonists. **Journal of Medicine and Life.** 2011. Disponível em: <http://lambda.qsensei.com/content/1pz207>.

BARNES, P. J. Severe asthma: Advances in current management and future therapy. **Allergy Clin Immunol.** v.129, n. 1, p.:48-59, 2009.

BARROS, M. B. A.; CÉSAR, C. L. G.; CARANDINA. L.; TORRE, G. D. Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. **Ciência & Saúde Coletiva.** v.11, n. 4, o.:911-26, 2006.

BATEMAN, E. D.; BOUSQUET, J.; KEECH, M. L.; BUSSE, W. W.; CLARK, T. J. H.; PEDERSEN, S. E. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. **ERJ.** v. 29, n. 1. p.:56-62, 2007.

BERCK, J.D. Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: **Ellen Periodontal Care for Older Adults**, 1992. p.9-35.

BERGSTROM, J.; ELIASSON, S.; DOCK, J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. **J. Clin. Periodontol.**, v. 27, n. 1, p. 61-8, 2000.

BOUSQUET, J.; SCHÜNEMANN, H. J.; SAMOLINSKI, B.; DEMOLY, P.; BAENA-CAGNANI, C.E.; BACHERT, C. J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. **Allergy Clin Immunol.** 2012 Oct 4. pii: S0091-6749(12)01306-1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.

BRAIDO, F.; BAIARDINI, I.; STAGI E.; SCICHILONE, N.; ROSSI, O.; LOMBARDI, C.; RIDOLO, E.; GANI, F.; BALESTRACCI, S.; GIRBINO, G.; SENNA, G.E.; BORDO, A.; CHURCH, M. K.; CANONICA, G.W. RhinAsthma Patient Perspective: a short daily asthma and rhinitis QoL assessment. **Allergy.** 2012 Nov;67(11):1443-50. doi: 10.1111/all.12014. Epub 2012 Sep 14.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS [cited 2012 Jan 25] . **Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil.** Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Levantamento epidemiológico em saúde bucal: Brasil, zona urbana.** Centro de Documentação de Ministério da Saúde. Brasília, 1988.137p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Projeto SB 2003: Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados parciais.** Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde: Brasília, 2004. 68p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Projeto SB 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal.** Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde: Brasília, 2010.

BULMAN, J. S.; OSBORN, J. F. **Statistics in Dentistry,** British Dental Association, London, 1989, 118p.

CAMPANHA, S. M. A.; FREIRE, L. M. S.; FONTES, M. J. F. O impacto da asma, da rinite alérgica e da respiração oral na qualidade de vida de crianças e adolescentes. **Rev CEFAC,** v.10, n.4, p.:513-19, 2008.

CAMPOS, L. M. A.; LIPHAUS, B. L.; SILVA, C. A. A.; PEREIRA, R. M R. Osteoporose na infância e na adolescência. **J Pediatr.** v.79, n.6, p.:481-488. 2003

CARRANZA, FA; NEWMAN, MG; TAKEI, HH; KLOKKEVOLD, PR; **Carranza Periodontia Clínica,** 10ª Ed, Editora Elsevier, Rio de Janeiro, 2007.

CETLIN, A. A.; GUTIERREZ, M. R.; BETTIOL, H.; BARBIERI, M. A.; VIANNA, E. O. Influence of asthma definition on the asthma-obesity relationship. **BMC Public Health.** v. 12, n. 1, p.: 844, 2012.

COSTA, A. L.; XAVIER, T. Implicações da asma na saúde oral infantil. **Acta Pediátrica Portuguesa.** v.39, n.6, p.:260-265, 2008.

CRUZ, S. S.; COSTA, M. C. N.; GOMES-FILHO, I. S.; REZENDE, E. J.C.; BARRETO, M. L. DOS SANTOS, C. A. S. T.; VIANNA, M. I. P.; PASSOS, J. S.; CERQUEIRA, E. M. M. Contribution of periodontal disease in pregnant women as a risk factor for low birth weight. **Community Dentistry and Oral Epidemiology.** v. 37, n.6, p.: 527-33, 2009.

- DIAS-JÚNIOR, S. A.; PINTO, R. C.; ANGELINI, L.; FERNANDES, F. A. CUKIER, A.; STELMACH, R. Prevalência de tabagismo ativo e passivo em uma população de asmáticos. **J. bras. pneumol.** v. 35, n. 3, P.: 261-65, 2009.
- DOUGLASS, C. W.; FOX, C. H. Cross-sectional studies in periodontal disease: current status and implications for dental practice. **Adv. Dent. Res.**, v. 7, n. 1, p.:25-31, 1993.
- EMRICH, L.J.; SHLOSSMAN, M.; GENCO, R.J. Periodontal disease in non-insuline dependente diabetes mellitus. **J. Periodontol.**, v.6, p.123-131, 1991.
- FERNANDES, L. C. L; BERTOLDI, A. D.; BARROS, A. J. D. Utilização dos serviços de saúde pela população coberta pela Estratégia de Saúde da Família. **Rev Saúde Pública.** v.43, n. 4, p.:595-603, 2009.
- FRIEDRICH, N.; VÖLZKE, H.; SCHWAHN, C.; KRAMER, A.; JÜNGER, M.; SCHÄFER, T.; JOHN, U.; KOCHER, T. Inverse association between periodontitis and respiratory allergies. **Clin Exp Allergy.** v.6, n.4, p.:495-502, 2006.
- GALLEFOSS, F.; BAKKE, P.S. Does smoking affect the outcome of patient education and self-management in asthmatics? **Patient Educ Couns.** v. 49, n. 1, p.:91-7, 2003.
- GEMMELL, E.; CARTER, C. L.; SEYMOUR, G. J. Mast cells in human periodontal disease. **J. Dent. Res.**, Washington, v. 83, n. 5, p. 384-387, May 2004.
- GENCO, R.J., GOLDMAN, H.M.; COHEN, W. **Periodontia Contemporânea.** 2a ed. São Paulo, Santos, 1997. 710p.
- GESSER, H. C.; PERES, M. A.; MARCENES, W. Condições gengivais e periodontais associadas a fatores socioeconômicos. **Rev. Saúde Pública,** São Paulo, v. 35, n. 3, p.:280-293, 2001.
- GINA. **Global initiative for asthma.** Global strategy for asthma management and prevention 2011. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Acessado em: 13 de outubro de 2012 às 18:55min.
- GOMES-FILHO. I. S.; OLIVEIRA, T. J.; PASSOS, J. S.; CERQUEIRA, E. D.; DA CRUZ, S. S.; BARRETO, M. L.; COELHO, J. M.; TRINDADE, S. C.; SANTOS, C. A.; SARMENTO, V. A. Effect of osteoporosis on periodontal therapy among post-menopausal women. **Gerodontology.** 2012 Mar 16. doi: 10.1111/j.1741-2358.2012.00643.x. [Epub ahead of print]
- GOMES-FILHO, I. S.; PASSOS, J. S.; CRUZ, S. S. Respiratory disease and the role of oral bacteria. **Journal of Oral Microbiology.** v. 2, n. 5811, p.:1-6, 2010.
- GOMES-FILHO, I. S.; FREITAS COELHO, J. M.; DA CRUZ, S. S.; PASSOS, J. S.; TEIXEIRA DE FREITAS, C. O.; ARAGÃO FARIAS, N. S.; AMORIM DA SILVA, R.; SILVA PEREIRA, M. N.; LIMA, T. L.; BARRETO, M. L. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. **J. Periodontol.** v. 82, n. 7, p.:969-78, 2010.
- GOMES-FILHO, I. S.; CRUZ, S. S.; PASSOS, J. S.; VIANNA, M. I. P.; CERQUEIRA, E. M. M.; OLIVEIRA, D. C.; DOS SANTOS, C. A. S. T.; COELHO, J. M. F.; SAMPAIO, F. P.; FREITAS, C. O. T.; OLIVEIRA, N. F. The Association Between Postmenopausal

Osteoporosis and Periodontal Disease September. **Journal of Periodontology**. v. 78, n. 9, p.:1731-40. 2007

GOMES-FILHO, I. S.; SARMENTO, V. A.; VIANA, M. I. P.; TRINDADE, S. C.; FREITAS, C. O. T.; PASSOS, J. S.; CRUZ, S. S.; MACEDO, T. C. N. Critérios para o Diagnóstico Clínico da Doença Periodontal. **Jornal Brasileiro de Clínica Odontológica Integrada e Saúde Bucal Coletiva**, v. 9, n. 49, p.:88-89, 2005.

GROSSI, G.; GENCO, E. E.; MACHTEI, A. W. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. **J. Periodontol.**, v.6, n.1, p.23-29, 1995.

GUEDERS, M. M.; FOIDART, I. M.; NOEL, A.; CATALDO, D.D. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: **potential** implications in asthma and other lung diseases. **Eur J Pharmacol**. n. 533, p.: 133-44, 2006.

HAYTAC, M. C.; OZ, I. A. Atypical streptococcal infection of gingiva associated with chronic mouth breathing. **Quintessence Int**. v. 38, n 10, p.:E577-82, 2007.

HAYTAC, M.C.; Oz, I. A. Atypical streptococcal infection of gingiva associated with chronic mouth breathing. **Quintessence Int**. v. 38, n. 10, p.:577-82, 2007.

HELLER, D.; SILVA-BOGHOSSIAN, C. M.; SOUTO, R. M.; COLOMBO, A. P. V. Subgingival microbial profiles of generalized aggressive and chronic periodontal diseases. **Archives of Oral Biology**. v. 57, n. 7, p.:973-80, 2012.

HOBDELL, M. H. Economic globalization and oral health. **Oral Diseases**, v. 7, n. 3, p.:137-43, 2001.

HOLGATE, S.T. The role of mast cells and basophils in inflammation. **Clin Exp Allergy**. n. 30, p.:28-32, 2000.

HORNING, G. M.; HATCH, C. L.; COHEN, M. E. Risk indicators for periodontitis in a military treatment population. **J. Periodontol.**, v. 63, n. 4, p.: 297-302, 1992.

HYYPPA, T. Gingival IgE and histamine concentrations in patients with asthma in patients with periodontitis. **J Clin Periodontol**. v.11, p.:132-137, 1984.

ISAAC. Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the **International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)** Eur Respir J. v.12, p.315-35, 1998.

ISER, B. P. M.; YOKOTA, R. T. C.; DE SÁ, N. N. B.; MOURA, L.; MALTA, D. C. Prevalência de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais do Brasil – principais resultados do Vigitel 2010. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 17, n. 9, p.: 2343-56, 2012.

ISMAIL, A. I.; MORRISON, E. C.; BURT, B. A.; CAFFESSE, R. G.; KAVANAGH, M. T. **Natural history of periodontal disease in adults: findings from the Tecumseh Periodontal Disease Study**, p. 1959-87,1990.

JETTE, A. M.; FELDMAN, H. A.; TENNSTEDT, S. L. Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. *Am. J. Public Health*, v.83, n.9, p.1271-1276, 1993.

KINANE, D. F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol.*, 2000, v. 25, p. 8-20, 2001.

KUSHWAHA, R. A.; RANGANATH, T. G.; GARG, R.; ANAND, S. Complete right lung agenesis presenting with bronchial asthma and allergic rhinitis.. *BMJ Case Rep.* 2012 Sep 21;2012. pii: bcr0120125553. doi: 10.1136/bcr-01-2012-5553.

LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1013 p.

MACEDO, S. E. C.; MENEZES, A. M. B.; KNORST, M.; DIAS-DA-COSTA, J. S.; GIGANTE, D. P.; OLINTO, M. T. A.; FISS, E. Fatores de risco para a asma em adultos, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* v. 23, n. 4, p.:863-74, 2007.

MACÊDO, T. C. N.; GOMES-FILHO, I. S. VIANNA, M. I. P. SANTOS, C.T. Fatores associados à doença periodontal em uma população rural. *Braz. Oral Res.*, v. 20, n.3, p.257-262, 2006.

MAIO, S.; BALDACCI, S.; SIMONI, M.; ANGINO, A.; MARTINI, F.; CERRAI, S.; SARNO, G.; PALA, A.; BRESCIANI, M.; PAGGIARO, P.; VIEGI, G. Impact of Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis on Quality of Life and Control in Patients of Italian General Practitioners. *J Asthma.* v. 49, n. 8, p.: 854-61, 2012.

MARCHETTI, E.; MONACO, A.; PROCACCINI, L.; MUMMOLO, S.; GATTO, R.; TETÈ, S.; TECCO, S.; MARZO, G. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond).* v. 25, n.9, p.:88, 2012.

MATSUI, EC. Respiratory symptoms in asthma: the view through a wide-angle lens. *J. Allergy Clin Immunol.* v. 130, n. 2, p.:408-92, 2012.

McDERRA, E. J.; POLLARD, M. A.; CURZON, M. E. The dentalkstatus of asthmatic British school children. *Pediatr Dent.* v.20, p.:281-287, 1998.

MEHTA, A. et al. Is bronchial asthma a risk factor for gingival diseases? A control study. *N.Y. State Dent. J.*, New York, v. 75, n. 1, p. 44-46, Jan. 2009.

MENGEL, R.; FLORES-DE-JACOBY, L.; BRUCHMANN, S.; ZAFIROPOULOS, G. G. Periodontal status in Rio de Janeiro city (Brazil). *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentalbl*, v. 79, n. 4, p.: 285-92, 1991.

MILLER, M.K.; JOHNSON, C.; MILLER, D.P.; DENIZ, Y.; BLEECKER, E. R.; WENZEL, S. E. Severity assessment in asthma: An evolving concept. *J. Allergy Clin Immunol.* v.116, n. 5, p.:990-95, 2005.

MILLER, W. The human mouth as a facus of infection. *Dental Cosmos*, v. 33, p.:689-713, 1891.

MOORE, W.C.; MEYERS, D.A.; WENZEL, S. E.; TEAGUE, W. G.; LI, H.; LI, X.; D'AGOSTINO Jr., R. et al., Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. **Am J Respir Crit Care Med.** v.181, p.: 315–323, 2010.

MORJARIA, J. B.; POLOSA, R. Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. **Journal of Asthma and Allergy.** v.3, p.43-56, 2010.

MOSS, M. E.; BECK, J.D.; KAPLAN, B.H.; OFFENBACHERS, S.; WEINTRAUB, J. A.; KOCH, G. G.; GENCO, R. J.; MACHTEI, E. E.; TEDESCO, L. A. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 67, n. 10, p. 1060-1069, 1996.

NASCIMENTO FILHO, E.; MAYER, M. P. A.; PONTES, P. A. L.; PIGNATARI, A. C. C.; WECKX, L. L. M. A respiraco bucal   fator de risco para cárie e gengivite? **Rev. bras. alerg. imunopatol.** v. 26, n.6, p.:243-49, 2003.

NAVARRO VP, Nelson-Filho P, Silva LAB, Freitas AC. A participao das metaloproteinases da matriz nos processos fisiológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da UNESP.** v. 35, n.4, p.:233-238, 2006.

NHLBI. National Heart, Lung and Blood Institute. New NHLBI guidelines for the diagnosis and management of asthma. **Lippincott Health Promot Lett** 1997;2:8-9.

NHLBI. **National Institutes of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute. Data fact sheet: asthma statistics.** Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1999.

OLIVEIRA, Tha s Feitosa Leit o de. **Associao entre doena periodontal e pneumonia nosocomial.** 97 f. 2010. Dissertao (Mestrado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

OFFENBACHER, S. Periodontal disease: pathogenesis. **Ann Periodontol**, v.1, p.:821-878, 1996.

OLIVER, R. C.; BROWN, L. J.; LOE, H. Variations in the prevalence and extent of periodontitis. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 122, n. 6, p.43-48, 1991.

PACE, C. C.; McCULLOUGH, G. H. The association between oral microorganisms and aspiration pneumonia in the institutionalized elderly: review and recommendation. **Dysphagia**, New York, v. 25, n. 4, p. 307-322, Dec. 2010.

PAGE, R. C.; SCHROEDER, H. E. Pathogenesis of Inflammatory Periodontal Disease. **Lab. Invest.**, v. 33, p. 235-48, 1976.

PASSOS, J. S.; GOMES-FILHO, I. S.; VIANNA, M. I.; DA CRUZ, S. S.; BARRETO, M. L.; OLIVEIRA, T. J.; BORGES, L. D.; MONTEIRO, F. M. Outcome measurements in studies on the association between osteoporosis and periodontal disease. **J. Periodontol.** v. 81, n. 12, p.: 1773-80, 2010.



PNAD. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD 98)**. Rio de Janeiro; 1998.

PONTE, E. V.; FRANCO, R.; Nascimento, H. F.; SOUZA-MACHADO, A.; CUNHA, S.; BARRETO, M. L.; NASPITZ, C.; CRUZ, A. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. **Allergy**, v. 63, p.: 564-69, 2008.

ROSE, L. R.; MEALEY, B. L, GENCO, R. J.; COHEN, D.W. **Periodontia: Medicina, Cirurgia e Implante**. São Paulo: Editora Santos, 2007.

SANTOS, C. M. L.; GOMES-FILHO, I. S; PASSOS, J. S.; CRUZ, S. S.; GOESE, C. S. B.; CERQUEIRA, E. M. M. Fatores associados à doença periodontal em indivíduos atendidos em um hospital público de Feira de Santana, Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v. 35, supl.1, p.: 87-102, 2011.

SANTOS, N.C.N., JAMELLI, S. R. , RIZZO, J. A., SARINHO, E. S. C. Efeitos relacionados ao uso de esteroides inalados na saúde periodontal que o médico precisa conhecer. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol**. v.30, n.6, p.:220-226, 2007.

SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. **J. Bras Pneumol**. v.38, Suplemento 1, p. S1-S46 Abril 2012.

SCAVUZZI, A. I. F; ROCHA, M. C. B.; VIANNA, M. I. P. Estudo da prevalência de cárie dentária e doença periodontal em gestantes: Distrito Sanitário Docente Assistencial Barra/Rio Vermelho, Salvador-BA. **ROBRAC**. v.8, n.25, p.:40-45,1999.

SHASHIKIRAN, N. D.; REDDY, V. V.; RAJU, P. K. Effect of antiasthmatic medication on dental disease:dental caries and periodontal disease. **J. Indian Soc Pedod Prev Dent**. v. 25, p.:65-68, 2007.

SHASHIKIRAN, N. D.; REDDY, V. V.; RAJU, P. K. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. **J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.**, Chandigarh, v. 25, n. 2, p. 65-68, Apr./Jun. 2007.

SHULMAN, J. D.; NUNN, M. E.; TAYLOR, S. E.; RIVERA-HIDALGO, F. The prevalence of periodontal-related changes in adolescents with asthma: results of the third annual national health and nutrition examination survey. **Pediatric Dentistry**. v. 25, n. 3, p.: 279-84, 2003.

SIGUSCH, B. et al. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v. 69, n. 10, p. 1098-1104, Oct. 1998.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v. 63, n. 4, p. 322-331, Apr. 1992.

SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M.A.; SMITH, C.; KENT JR, A. L. Microbial complexes in subgingival plaque. **J. Clin Periodontol**. v. 25, p.134-44, 1998.

SOUSA, H. F.; CARDOSO, I. R. S.; PASSOS, L. S.; COSTA, M. R. S. R. Prevalência de comorbidades e classificação de nível de controle em pacientes com asma grave. **Rev Pesq Saúde**, v. 12, n. 1, p.: 27-31, 2011.

SOUTO R.; ANDRADE, A. F. B.; UZEDA, M.; COLOMBO, A, P. V. Prevalence of "non-oral" pathogenic bacteria in subgingival biofilm of subjects with chronic periodontitis. **Braz. J. Microbiol.** v.37, n. 3, p.:208-15, 2006.

SOUZA, L. F.; CHAVES. S. C. L. Política nacional de saúde bucal: acessibilidade e utilização de serviços odontológicos especializados em um município de médio porte na Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v.34, n.2, p.: 371-387, 2010.

STENSSON, M.; WENDT, L.K.; KOCH, G.; OLDAEUS, G.; RAMBERG, P.; BIRKHED, D. Caries Prevalence, Caries-Related Factors and Plaque pH in Adolescents with Long-Term Asthma. **Caries Res.** v. 44, p.: 540-46, 2010a.

STENSSON, M.; WENDT, L.K.; KOCH, G.; OLDAEUS, G.; RAMBERG, P.; BIRKHED, D. Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. *Act. Odontol Scand.* v. 69, n. 3 , p.158-164, 2010b.

TERVONEN, T.; OLIVER, R. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 20, n. 6, p. 431-435, 1993.

THOMAS, M. S.; PAROLIA, A.; KUNDABALA, M.; VIKRAM, M. Asthma and oral health: a review. **Australian Dental Journal**. v. 55, p.: 128-33, 2010.

THOMAS, M. S.; PAROLIA, A.; KUNDABALA, M.; VIKRAM, M. Asthma and oral health: a review. **Australian Dental Journal**. v.55, p.128-133, 2010.

TODO-BOM, A.; PINTO, A. M. Fisiopatologia da Asma Grave. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.** v. 29, n. 3, p.:113-116, 2006.

VALENÇA, A. M.; FALCÃO, R.; FREIRE, R. C.; NASCIMENTO, I.; NASCENTES, R.; ZIN, W. A.; NARDI, A. E. The relationship between the severity of asthma and comorbidity with anxiety and depressive disorders. **Rev. Bras. Psiquiatr. [online]**, v. 28, n. 3, p.: 206-208, 2006.

VAN DYKE, T. E. Cellular and molecular susceptibility determinants for periodontitis. **J. Periodontol.** 2000, Copenhagen, v. 45, n. 1, p. 10-13, Oct. 2007.

VEGA, M. New aspects on inflammation in allergic diseases. **Allergol et Immunopathol.** v. 34, n. 4, p.:156-70, 2006.

WHO. World Health Organization. **Global status report on noncommunicable diseases 2010.** Geneva. 2011.

WHO. World Health Organization. **Oral health surveys, basic methods.** 4<sup>th</sup> edition. Geneva, 1997

YAGHOBE, S.; PAKNEJAD, M.; KHORSAND, A. Association between asthma and periodontal disease. **Journal of Dentistry.** v.5, n.2, p.:47-51, 2008.

YOON, S. O.; PARK, S. J.; YUN, C. H.; CHUNG, A. S. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis. **J. Biochem Mol Biol.**; v.36, p.:128-137, 2003.

ZANATTA, F. B. et al. A participação das Células T Helper na Periodontite Crônica. **R. Periodontia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 7-13, jun. 2009.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO



### PROJETO: Doença Periodontal: fator associado à Asma Grave?

Pesquisadora Responsável: Kaliane Rocha Soledade Marques

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_\_\_

No. \_\_\_\_\_

### QUESTIONÁRIO

Nome: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_  
 Telefones : Res.: \_\_\_\_\_ Cel.: \_\_\_\_\_ Com.: \_\_\_\_\_ Rec.: \_\_\_\_\_

#### Dados Socioeconômicos

Sexo: ( ) masculino Situação conjugal: ( ) solteiro(a) ( ) casado(a) ( ) viúvo(a)  
 ( ) feminino ( ) união consensual ( ) divorciado(a)  
 Escolaridade (anos de estudos): \_\_\_\_\_ Formação profissional: \_\_\_\_\_  
 Ocupação atual: \_\_\_\_\_ Ocupação anterior: \_\_\_\_\_  
 Tempo: ( ) <1 ano ( ) 1 a 5 anos ( ) > 5 anos Tempo: ( ) <1 ano ( ) 1 a 5 anos ( ) > 5 anos  
 Exerceu atividade com fator de risco para desenvolvimento da asma?  
 ( ) Não ( ) Sim → Período de trabalho: \_\_\_\_\_ Há quanto tempo: \_\_\_\_\_  
 Moradia: ( ) própria ( ) alugada ( ) parentes ou amigos ( ) outro \_\_\_\_\_  
 No. de pessoas na mesma casa: \_\_\_\_\_ Renda familiar (em salários mínimos): \_\_\_\_\_

#### Fatores Biológicos

Data de Nasc.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ | Peso: \_\_\_\_ kg | Altura: \_\_\_\_ m | IMC: \_\_\_\_ | C. cintura: \_\_\_\_ cm  
 Sexo ( ) masc. ( ) fem. | Raça/cor: ( ) branca ( ) negra ( ) parda ( ) outra \_\_\_\_\_  
 Doenças Sistêmicas Diagnosticadas:  
 ( ) Hiper. Arterial ( ) Diabetes ( ) Osteoporose ( ) Renal ( ) Cardiopatia  
 ( ) Sanguíneas ( ) Neoplasias ( ) DST ( ) Hepática ( ) Outra \_\_\_\_\_  
 ( ) Alergia . Qual? \_\_\_\_\_  
 ( ) Uso regular de medicações. Qual? \_\_\_\_\_  
 ( ) Procedimentos cirúrgicos. Qual? \_\_\_\_\_

Asma	Sintomas diurnos	Uso de BD p/ alívio	Limitação atividade	Exacerbação Asma
( ) Não ( ) Sim →	( ) 0 ou ≤ 2x/sem ( ) > 2x/sem	( ) 0 ou ≤ 2x/sem ( ) > 2x/sem	( ) Nenhuma ( ) Qualquer	( ) Nenhuma ( ) 1 ou +/ano
Função pulmonar (PEF ou VEF <sub>1</sub> ): ( ) Normal ( ) < 80% previsto ou pessoal				( ) 1 em cada sem
Última espirometria: data ____/____/____ VEF <sub>1</sub> _____				
Nível de controle da Asma: ( ) Controlada ( ) Parcialmente controlada ( ) Não controlada				
Diagnóstico da Asma: ( ) grave ( ) não grave ( ) sem asma				

Respira pela boca: ( ) Não ( ) Sim → ( ) eventualmente ( ) todo o tempo

<b>Assistência Odontológica</b>			
Faz consultas periódicas aos dentista: ( ) Não ( ) Sim			
Última consulta ao dentista: ( ) ≤ 1 ano ( ) 1 a 2 anos ( ) + 2 anos ( ) nunca foi			
Já recebeu orientações sobre Higiene Bucal: ( ) Não ( ) Sim			
Já perdeu algum dente: ( ) Não ( ) Sim → ( ) cárie ( ) trauma ( ) DP ( ) ortodontia ( ) outro Há quanto tempo: ( ) < 6 meses ( ) 6 m. a 1 ano ( ) 1 a 2 anos ( ) > 2 anos			
<b>Hábitos de vida</b>			
Fuma ( ) Não ( ) Sim →	Tipo: _____	Há quanto tempo? _____ anos	Quantidade: _____ p/dia
Já fumou ( ) Não ( ) Sim →	Tipo: _____	Durante quanto tempo? _____ anos	Abandonou há _____ anos
Bebida alcoólica ( ) Não ( ) Sim →	Tipo: _____	Frequência: ( ) ≤ 1 x/sem ( ) 2 a 3x/sem ( ) ≥ 4x/sem ( ) diariamente	
Pratica atividade física ( ) Não ( ) Sim →	Qual? _____	Frequência: ( ) ≤ 1 x/sem ( ) 2 a 3x/sem ( ) ≥ 4x/sem	
Escova os dentes ( ) Não ( ) Sim →	Frequência: ( ) 1x/dia ( ) 2x/dia ( ) ≥ 3x/dia	Fio dental ( ) Não ( ) Sim →	Frequência: ( ) eventualmente ( ) diariamente
Enxaguatório bucal ( ) Não ( ) Sim →	Frequência: ( ) eventualmente ( ) diariamente	Qual? _____	
Troca da escova de dentes: ( ) 1x/mês ( ) a cada 2 meses ( ) a cada 3 meses ( ) 4 meses ou +			

<b>Exame Odontológico</b>	
No. de dentes cariados: _____	
No. de dentes com restaurações satisfatórias: _____	
No. de dentes com restaurações insatisfatórias: _____	
No. de dentes ausentes: _____	
	Índice CPOD: _____

Presença de má oclusão: ( ) Não ( ) Sim → Qual? \_\_\_\_\_

Presença de lesão em tecido mole: ( ) Não ( ) Sim → Qual? \_\_\_\_\_  
Duração: \_\_\_\_\_

<b>Radiografia Panorâmica</b>
Realizada em: ___/___/_____
Laudos:

<b>Observações</b>



## APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Registro CONEP 15782 / Processo nº 25000.013834/2010-96**

**Projeto de Pesquisa:** "Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave". (Pesquisador Responsável: Dr. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho)

**Subprojeto:** Doença Periodontal: Fator de risco associado à asma grave? (Pesquisador Responsável: Isaac Suzart Gomes Filho)

**Instituições envolvidas:** Universidade Federal da Bahia  
Universidade Estadual de Feira de Santana

Esse trabalho de pesquisa será desenvolvido em pacientes acompanhados pelo Programa para o Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR). Cada participante deste trabalho permitirá que sejam feitas perguntas a respeito dos seus hábitos que possam ajudar no conhecimento do grupo estudado, além de exames clínicos de rotina para avaliar a saúde da boca. As perguntas serão feitas através de um questionário e os exames bucais serão feitos pela pesquisadora participante, Kaliane Rocha Soledade Marques. Os exames na boca servem para avaliar a presença e a gravidade da doença da gengiva e dos dentes, com o uso de um espelho bucal e um instrumento metálico esterilizado, em volta de todos os dentes. Esses exames não apresentam risco à saúde do participante, mas podem causar um leve desconforto e podem necessitar de certo tempo com a boca aberta. Os resultados dos exames médicos dos participantes que tenham asma serão também avaliados para observar se existe a relação com a condição bucal. Os participantes serão encaminhados para realização de radiografia panorâmica para constatação de possíveis problemas bucais. Constatando a presença destes, os pacientes serão encaminhados para tratamento nas clínicas odontológicas vinculadas à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia. Informamos ainda que os resultados desta pesquisa servirão para dentistas e outros profissionais de saúde compreenderem melhor o papel da condição bucal no desenvolvimento da asma. Os dados obtidos serão guardados em segredo e de responsabilidade dos profissionais que trabalharão na pesquisa. Quando os resultados forem publicados os participantes não serão identificados. Caso não queira participar do estudo, terá liberdade de recusar ou abandonar a pesquisa, sem qualquer prejuízo. Além disso, despesas decorrentes da participação na pesquisa serão pagas pelos pesquisadores, assim como qualquer indenização ou ressarcimento por qualquer dano que porventura possa ocorrer. Portanto, atenção: sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisas da Maternidade Climério de Oliveira / Universidade Federal da Bahia (UFBA), no endereço Rua do Limoeiro, 137 Nazaré, Salvador-BA ou pelo telefone: (71) 3283-9211. Os pesquisadores responsáveis por essa pesquisa também estão disponíveis para maiores esclarecimentos. Duas vias serão assinadas e uma via será retida pelo participante de pesquisas.

Salvador-Bahia, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

---

Assinatura do Voluntário ou Marca Digital

---

Assinatura do Pesquisador Responsável  
**Isaac Suzart Gomes Filho**  
Feira de Santana-Bahia Tel: 7536230661

---

Assinatura da Pesquisadora Participante  
**Kaliane Rocha Soledade Marques**  
Feira de Santana – Bahia Tel: (75) 9231-3291



## **APÊNDICE D – TERMO DE APROVAÇÃO NO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA**

**CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE  
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA  
PARECER Nº 450/10**

**Registro CONEP 15782** (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

**Processo nº 25000.013834/2010-96**

**Projeto de Pesquisa:** *“Fatores de risco, biomarcadores e endofenótipos da asma grave”.*

**Pesquisador Responsável:** Dr. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

**Instituição:** Universidade Federal da Bahia (**CENTRO ÚNICO**)

**CEP de origem:** Maternidade Climério de Oliveira / Universidade Federal da Bahia (UFBA)

**Área Temática Especial:** Pesquisa com cooperação estrangeira; Genética humana

**Patrocinador:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)

**APÊNDICE E – ARTIGO CIENTÍFICO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO**

**Journal of Periodontology**

**(JOP-13-0509.R1)**

**Aceito para publicação em 27 de setembro de 2013**

## **DOES PERIODONTAL INFECTION HAVE AN EFFECT ON SEVERE ASTHMA IN ADULTS?**

Isaac Suzart Gomes-Filho<sup>\*</sup>, Kaliane Rocha Soledade-Marques<sup>\*</sup>, Simone Seixas da Cruz<sup>†</sup>, Johelle de Santana Passos-Soares<sup>\*</sup>, Soraya Castro Trindade<sup>\*</sup>, Adelmir Souza-Machado<sup>‡</sup>, Izabel Regina Fischer Rubira-Bullen<sup>§</sup>, Eneida de Moraes Marcílio Cerqueira<sup>¶</sup>, Maurício Lima Barreto<sup>\*\*</sup>, Teresinha Costa de Santana<sup>\*</sup>, Julita Maria Freitas Coelho<sup>¶</sup>

**Corresponding author:** Isaac Suzart Gomes Filho – Avenida Getúlio Vargas, 379, Centro, Feira de Santana, Bahia, Brazil. Zip Code: 44025-010. Telephone number/fax: 55 75 3623-0661; e-mail: isuzart@gmail.com (fax number and e-mail can be published)

**Word count:** 3,197

**Number of tables:** 06

**Running title:** Periodontitis and severe asthma.

**Summary:** Periodontitis is positively associated with partially controlled severe asthma.

**Funding sources:** Research Support Foundation of the State of Bahia - FAPESB, Salvador, Bahia, Brazil; National Council for Scientific and Technological Development - CNPq, Brasilia, Brazil; and Feira de Santana State University, Bahia, Brazil.

---

<sup>\*</sup> Department of Health, Feira de Santana State University, Bahia, Brazil.

<sup>†</sup> Department of Epidemiology, Federal University of Recôncavo of Bahia, Bahia, Brazil.

<sup>‡</sup> Health Sciences Institute, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil..

<sup>§</sup> Department of Diagnosis and Surgery, University of São Paulo, Bauru, São Paulo, Brazil.

<sup>¶</sup> Department of Biological Sciences, Feira de Santana State University, Bahia, Brazil.

<sup>\*\*</sup> Department of Epidemiology, Public Health Institute, Federal University of Bahia, Bahia, Brazil

## ABSTRACT

**Background:** The effect of periodontal infection on systemic diseases and conditions has been the subject of numerous studies worldwide. It is considered that periodontitis may influence the hyper-inflammatory response in patients with severe asthma as a result of immuno-inflammatory changes. This study aims to evaluate the influence of periodontitis on severe asthma in adults.

**Methods:** A case-control study was carried out, comprising of 220 adult individuals: 113 diagnosed with asthma (case group) and 107 without asthma diagnosis (control group). The diagnosis of periodontitis was established after a full clinical examination using probing depth, clinical attachment level and bleeding on probing. The diagnosis of severe asthma was based on the criteria recommended by the Global Initiative of Asthma (2012). Descriptive analyzes of the variables were performed, followed by bivariate analyzes, using the chi-square test. Association measurements (*odds ratio* [OR]), with and without adjustment for potential confounders, were obtained. A significance level of 5% was employed.

**Results:** The **OR<sub>unadjusted</sub>** for the main association was 4.38 (95% CI: 2.47 to 7.75). In the logistic regression model, after adjusting for age, schooling level, osteoporosis, smoking habit and body mass index, the **OR<sub>adjusted</sub>** was 4.82 (95% CI: 2.66 to 8.76), being statistically significant. Individuals with periodontal infection showed, approximately, five times more likelihood to have bronchial inflammation than those without such periodontal tissue infection.

**Conclusions:** The findings demonstrate the influence of periodontitis on severe asthma, given that the frequency of periodontitis was higher in individuals with severe asthma than in those without a diagnosis of bronchial inflammation.

**Keywords:** periodontitis, asthma, epidemiology.

## INTRODUCTION

The impact of periodontal infection on systemic conditions and diseases has been widely investigated in the last decades, to the point that the impact of periodontitis on a systemic level has been associated with unfavorable gestational outcomes <sup>1</sup>, cardiovascular diseases <sup>2</sup>, insulin resistance <sup>3</sup>, as well as respiratory tract diseases.<sup>4</sup> More recently, a small number of studies have investigated the impact of periodontal disease on asthma <sup>5,6</sup>, a bronchial inflammation with increasing prevalence worldwide. It is estimated that approximately 300 million people are currently suffering from asthma and that approximately 100 million more will be diagnosed with this disease by the year 2025.<sup>7</sup>

Asthma is a chronic inflammation of the airways characterized by bronchial hyper responsiveness, reversible limitation of airflows, wheezing, coughing and short episodes of breathlessness.<sup>8</sup> Several factors are related to its natural history, including environmental and genetic components.<sup>9</sup> The exacerbation of bronchial inflammation can be triggered by various factors, for example, exposure to environmental allergens, pollutants and the presence of chronic infections, such as periodontitis.<sup>10</sup>

The biological plausibility linking periodontal infection and severe asthma seems to be related to immunological components common to both diseases that affect epithelial integrity, both in periodontal and respiratory tissue. The tissue destruction present in periodontitis results, for the most part, from the actions of the immune system and of the related effector mechanisms. Similarly, bronchial inflammation is the result of complex interactions among inflammatory cells, chemical mediators and the structural cells of the airways.<sup>11</sup> Of these immunological components, matrix metalloproteinases stand out. They are responsible for the destruction of collagen and are found at elevated levels during the periodontal destruction process. In the same way, these enzymes are also associated with bronchial remodeling in individuals with severe asthma.

The literature relating to the role of periodontitis in asthma is still incipient, with few studies on the topic <sup>5, 6, 12, 13</sup>, with small sample sizes and no clear definition of the exposure factor, periodontal disease, nor the outcome, bronchial inflammation.

Confronted by this knowledge gap, the aim of this study was to evaluate the influence of periodontitis on severe asthma in adults.

## MATERIALS AND METHOD

### Study groups and design

Between March and November 2012, a case-control study was carried out, in which the case group consisted of adults (aged  $\geq 18$  years) with severe asthma assisted by the Program for Control of Asthma in Bahia (ProAR ), Salvador, Bahia, Brazil. For each participant found for the case group, another was selected for the control group. Individuals without a diagnosis of respiratory diseases were invited to participate in the control group, consisting of residents of the same neighborhood and seeking services available at the same health center as the case group. The participation was voluntary, participants informed of how the investigation would be conducted and a consent form was signed. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Clímério de Oliveira Maternity Hospital, part of the Federal University of Bahia (CONEP No. 15782).

### Sample size and calculation

To calculate the sample size, periodontitis frequency of 30.34% among individuals without a diagnosis of asthma (control group) and periodontitis frequency of 55.17% among those with severe asthma (partially controlled - case group) were used, based on information obtained from a pilot study in individuals treated by ProAR (unpublished data), since no previous studies using robust criteria for diagnosis of periodontal disease were identified. Also, a 95% confidence interval and a study power of 80% were applied. Thus, respecting the 1:1 ratio, the estimated minimum number of individuals in the case and control groups was approximately 68 participants.

### Data collection procedures

The individuals who made up the case and control groups had their airway condition classified in accordance with the evaluation of a pneumologist. All participants were interviewed through a questionnaire that considered socioeconomic data, biological factors, health status, lifestyle habits and dental care.

After the interview, all participants underwent a complete oral examination, performed by a single examiner (KRSM, periodontist) previously trained by an experienced periodontitis (ISGF), and the correlation of the measurements was calculated using intra and inter-examiner Kappa index in 10% of the sample.<sup>14,15</sup> The intra-examiner and inter-examiner k index ( $\pm 1\text{mm}$ ) for probing depth and recession measurements were 0.81 and 0.84, and, 0.80 and 0.83, respectively.

In the oral examination, number of teeth, number of decayed teeth and number of satisfactory restorations were assessed. Then, a complete periodontal examination was performed, in six sites per tooth: mesio buccal, mid buccal, disto buccal, mesio lingual, mid lingual and disto lingual, excluding the third molars, to evaluate the following clinical parameters: recession index, probing depth, clinical attachment level, bleeding on probing index and visible plaque index.<sup>16,17</sup>

#### Diagnosis of periodontitis

Individuals who presented four or more teeth with one or more sites with probing depth  $\geq 4$  mm, clinical attachment level  $\geq 3$  mm and bleeding on probing at the same site, were diagnosed as having periodontitis.<sup>18</sup>

#### Diagnosis of severe asthma

The diagnosis of severe asthma followed the criteria established by the Global Initiative for Asthma<sup>8</sup>, in which individuals who showed one or two of the following criteria were considered to have severe asthma: at least three or more daytime symptoms, such as shortness of breath, wheezing, coughing or chest tightness, any activity limitation, any nocturnal symptoms or awakenings, need for use of rescue medication at least three times a week and lung function less than 80%, measured by spirometry tests to evaluate the peak expiratory flow and forced expiratory volume in one second. All individuals with a diagnosis of bronchial inflammation showed partially controlled severe asthma after the evaluation of a pneumologist from ProAR.

#### Data Analysis

Initially, descriptive analyzes were conducted of the main independent variable (periodontitis) and the covariables considered in this study.

In the second stage, bivariate analysis was performed using the chi-square test with a significance level of 5% to estimate the effect of covariables between the case and control groups. To estimate the influence of periodontitis on severe asthma, association measurements were obtained, using a logistic regression model, and taking into consideration modifiers and confounding factors. STATA version 10.0\* and SPSS version 21.0† were used.

## RESULTS

The final sample consisted of 220 participants, 107 individuals without a diagnosis of asthma (control group) and 113 individuals with severe asthma (case group), from both sexes, with a mean age of 43.6 ( $\pm$  14.4 years) and 46.8 ( $\pm$  11.2 years), median of 45 years and 48 years, and range of 18-78 years and 18-72 years, respectively.

Characterization of study participants is shown in tables 1 to 4 in accordance with the presence or not of severe asthma, case and control groups, respectively. In general, it can be observed that the comparison groups are very homogeneous in relation to sociodemographic characteristics (Table 1), as well as lifestyle and oral health (Table 2), and general health condition (Table 3). As expected, a frequency of 87.6% of individuals with the habit of mouth breathing in the group with severe asthma was observed compared to 54.2% in the control group, and this difference was statistically significant. The other characteristics did not differ between the comparison groups.

The case group presented a higher proportion of individuals with the following covariables: race/skin color black/brown, schooling level  $\leq$  4 years of study, family income  $\leq$  1 minimum wage, not home owners (Table 1), smoking habit, former smokers (Table 2), hypertension, diabetes, osteoporosis, body mass index  $\geq$  25 (Table 3), those who had never consulted or who had not visited the dentist for at least 1 year, those who

---

\* STATA Data Analysis and Statistical Software, StataCorp LP , College Station, TX, USA

† SPSS Software, IBM Corp, Armonk, New York, USA



did not have guidance on oral hygiene, with frequency of brushing less than 3 times a day and those who do not floss (Table 2).

The characteristics related to oral conditions between cases and controls are presented in Table 4. The worst conditions were observed in the group with severe asthma characterized by a higher mean and median of missing teeth, DMFT (decayed, missing and filled teeth) index, visible plaque index and bleeding on probing. These differences were statistically significant.

Table 5 shows the distribution of periodontitis between the case and control groups, as well as analysis of the association between periodontitis and severe asthma. The frequency of periodontal infection in individuals with severe asthma was 61.9% compared to those without asthma (27.0%), this difference being statistically significant. The unadjusted association measurement revealed that among individuals with periodontitis, the likelihood of having severe asthma was approximately four times greater than among those without periodontal infection ( $OR_{unadjusted} = 4.38$  95% CI [2.47 - 7.75]). In stratified analysis, neither modifier nor confounding covariables were identified, subsequently confirmed by logistic regression analysis. However, the covariables age, schooling level, osteoporosis, smoking habit and body mass index were retained in the final analysis model, so as to obtain the adjusted association measurement, as the influence of these covariables on the association in study is well known. An increase in the magnitude of the association was observed, revealing that among those participants with periodontitis, the likelihood of having severe asthma was approximately five times higher than among those without periodontal infection and reaffirming that periodontitis has an effect on severe asthma ( $OR_{adjusted} = 4.82$ , 95% CI [2.66 to 8.76]).

When the covariable habit of mouth breathing was considered for an exploratory subgroup analysis (Table 06), it was observed that among those individuals without such habit the association showed a slight decrease. However, it remained statistically significant ( $OR_{unadjusted} = 4.61$ ; 95% CI [1.21 to 17.53]). For those with the habit of mouth breathing, the magnitude of the association increased, whilst also remaining statistically significant ( $OR_{adjusted} = 5.21$ , 95% CI [2.40 to 11.29]).

## DISCUSSION

The main findings of this study showed that periodontitis influenced severe asthma, since individuals with periodontal infection showed approximately five times more likelihood of having bronchial inflammation than those without such periodontal tissue infection. These findings were confirmed even after adjustment for possible confounding covariables, such as age, schooling level, osteoporosis, smoking habit and body mass index.

Investigation on the theme is still incipient, with only four studies having been conducted concerning the association of periodontal disease, gingivitis and periodontitis, with asthma, the findings of this study concur with most of the previous studies<sup>5, 6, 19</sup>. However they go against Friedrich et al.<sup>20</sup> that found no association. The limited number of studies related to the topic makes the comparability of findings more difficult due to the use of different methods, while at the same time highlighting the importance of the findings obtained by the present investigation as they will contribute to the further understanding of the thematic.

The scientific evidence that supports the biological plausibility of the influence of periodontitis on severe asthma is related to the action of matrix metalloproteinases (MMPs), a group of enzymes responsible for the degradation of the extracellular matrix and basement membranes.<sup>21,22,23</sup> The presence of elevated levels of MMPs, in individuals with asthma diagnosis, due to periodontal infection via hematogenous route, could contribute to increasing the ability to cleave structural proteins in the respiratory tissue, culminating in bronchial remodeling, exacerbation of symptoms and increase in disease morbidity.

Although few studies exist on the subject, and the majority reports a positive association between periodontitis and asthma, confirming the findings of this study, it is important to show the improvements and limits obtained by each study, comparing the methodological strategies employed.

The sample size calculation for this study estimated a minimum number of 68 individuals for each comparison group: cases of severe asthma and controls with no diagnosis of bronchial inflammation. The final total sample consisted of 220 individuals divided into 113 cases and 107 controls. From the four studies analyzed, two were conducted with only 40 individuals in the entire sample and the results showed positive association.<sup>6,19</sup> In the other two, 100 and 2,837 individuals in the total sample,

respectively, the results were discordant, being that the first found a positive association<sup>10</sup>, while the second did not observe an association.<sup>20</sup> It is worth noting that in order to conduct an association study, such as the present one, it is mandatory that the diagnostic criteria of both the exposure and outcome factors, are robust, with sufficient specificity so that there is a reduced likelihood of individuals with false-positive diagnosis among those diagnosed with the disease in question.

With regard to periodontitis, the exposure factor, the criteria employed in the studies mentioned above are not robust enough to ensure a clinical diagnosis of periodontal disease in an association study.<sup>5, 6, 19, 20</sup> In the present study, full periodontal examination and a combination of four clinical parameters (probing depth, gingival recession, gingival bleeding on probing, and clinical attachment level) were employed.<sup>19</sup> Chosen due to the characteristics of periodontitis, which is a disease that comes in bursts of activity and in generalized or localized forms, the above criterion for classifying periodontal disease has been used in other epidemiological studies that have sought to elucidate the association between periodontitis and other systemic diseases and conditions.<sup>24-28</sup>

The same methodological care was taken regarding the diagnosis of severe asthma. The present study used the parameters of clinical control of asthma that are based on the extent to which the manifestations of bronchial inflammation can be suppressed, either spontaneously or through treatment.<sup>8</sup> All participants who took part in this study were diagnosed with severe asthma, partially controlled, in accordance with the clinical control of bronchial inflammation. Such criteria have been previously used in Ponte et al.'s study that assessed this respiratory condition.<sup>29</sup>

Another important aspect to be evaluated is the mean age of the sample group. Stensson et al.'s studies<sup>6, 19</sup> were performed using a young age group, ranging from 12 to 16 and 18 to 24, respectively. While Yaghobee et al.'s study had an average age of 39.6<sup>5</sup>, Friedrich et al. assessed individuals aged from 20-59 years.<sup>20</sup> Such an age difference can make the diagnosis of a periodontal condition compatible with chronic periodontitis difficult, because it usually occurs in older age groups above 30. In the present study, the age of the participants in the control group ranged from 18 to 78 years, while in the severe asthma group, this variation was from 18 to 72 years.

It is worth noting that the investigations cited in the above paragraph corroborate some oral health characteristics noted in the participants of this study. The worst oral conditions were confirmed in cases of severe asthma when compared to controls, with statistically significant mean differences in the index of decayed, missing and filled teeth, visible plaque and bleeding on probing. These findings were confirmed by other studies.<sup>5, 6, 19</sup> Stensson et al. also found that in the asthma group, salivary flow is less than in the control group and plaque pH is higher, which may be responsible for higher caries frequency found in studies with asthma individuals.<sup>6, 19</sup>

Additionally, the magnitude of the association between periodontitis and severe asthma in this study increased as the necessary adjustments were made for possible confounding covariables age, schooling level, osteoporosis, smoking habit and body mass index, known for their influence on the association. For example, as the population ages, chronic diseases such as asthma now represent a significant and growing demand on health services, with an increase in the prevalence of chronic respiratory diseases among the adult population being observed.<sup>30</sup> Similarly, periodontal disease occurs more frequently in individuals with advanced age.<sup>31</sup>

Another example is the habit of smoking. Among individuals with asthma, smoking habit may interfere negatively in its control and may intensify its severity. Studies comparing individuals with asthma, categorized as smokers or nonsmokers, showed that the first group had a larger number of symptoms, used more rescue medications and had a poorer quality of life.<sup>32,33</sup> In relation to periodontitis, the habit of smoking is a recognized classical risk factor for the progression of periodontal tissue destruction.<sup>34</sup>

Regarding schooling level, a covariable related to socioeconomic conditions, there is a consensus that both periodontitis and asthma are more prevalent the worse the schooling level is.<sup>35</sup> With respect to osteoporosis, it is known that treatment with corticosteroids, very commonly employed for the control of asthma, can cause osteoporosis.<sup>36</sup> With regard to obesity, the inflammatory profile of individuals with body mass index greater than the reference value is higher, and therefore increases the chances of inflammatory activation in those diagnosed with asthma.<sup>37</sup> Likewise, osteoporosis and obesity are factors associated with periodontitis.<sup>38</sup>

In this study, the prevalence of the covariable habit of mouth breathing, either transient or intermittent, was higher in the group of individuals with asthma diagnosis. Airflow obstruction caused by asthma triggers the need for inspiration of a greater volume of air leading the individual to use the oral route as an alternative way of breathing. In an attempt to elucidate the role of the habit of mouth breathing, subgroup analysis was performed. An increased magnitude of association can be observed in the group of individuals with the habit, while for those without such habit, there was a slight decrease in the extent, although it remained statistically significant.

It is worthwhile emphasizing that the present study is the first that associates periodontitis to partially controlled severe asthma, in accordance with the clinical control of asthma. As such, only cases of this asthma category were included in the sample and, consequently, it may have reduced the magnitude of the association. The participation of individuals with uncontrolled severe asthma could have increased the final association measurement even more.

Despite the positive results of the influence of periodontitis on severe asthma in this study, some limitations should be considered. Information regarding the presence of other systemic diseases was self-reported. However, the participants were accompanied by a health service for asthma control, and all the medication and tests related to the disease were obtained in this service, free of charge, giving greater homogeneity to the research participants. Another important factor that could not be analyzed was the diagnosis of depression among participants because there was not a proper instrument for assessment at the beginning of data collection. It is known that the use of antidepressants has an influence in controlling asthma.<sup>39</sup>

Finally, although the results reported in this study have provided more evidence for the influence of periodontitis on severe asthma, future prospective studies and randomized controlled trials should be conducted in order to better test the hypothesis of this important association, thereby increasing knowledge in this area and also further clarifying the biological mechanism linking the two diseases.

## CONCLUSION

The findings suggest the influence of periodontitis on partially controlled severe asthma, given that the occurrence of periodontitis was higher in individuals with severe asthma than those without the diagnosis of this bronchial inflammation.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The Research Support Foundation of the State of Bahia (FAPESB), the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and Feira de Santana State University, Bahia, Brazil, provided financial support for this study. The authors thank the individuals who participated in this study for their contribution to the investigation. The authors also report that they did not have any conflicts of interest relating to this study.

#### REFERENCES

1. Takeuchi N, Ekuni D, Irie K, et al. Relationship between periodontal inflammation and fetal growth in pregnant women: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:951-957.
2. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, et al. Results from the periodontitis and vascular events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009;80:190-201.
3. Moodley A, Wood NH, Shangase SL. The relationship between periodontitis and diabetes: a brief review. *SADJ* 2013;68:260-264.
4. Gomes-Filho IS, Passos JS, Cruz SS. Respiratory disease and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol* 2010;2:1-6.
5. Yaghobee S, Paknejad M, Khorsand A. Association between asthma and periodontal disease. *J Dentistry* 2008;5:47-51.
6. Stensson M, Wendt LK, Koch G, Oldaeus G, Ramberg P, Birkhed D. Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. *Acta Odontol Scand* 2010;69:158-164.
7. Thomas MS, Parolia A, Kundabala M, Vikram M. Asthma and oral health: a review. *Aust Dent J* 2010;55:128-133.

8. GINA. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2012. Available at: <http://www.ginasthma.org/documents/4>. Accessed September 12, 2012.
9. Morjaria JB, Polosa R. Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. *J Asthma Allergy* 2010;3:43-56.
10. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir* 2007;29:56-62.
11. Barnes PJ. Severe asthma: Advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:48-59.
12. Arbes SJ, Matsui EC. Can oral pathogens influence allergic disease? *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1119-1127.
13. Matsui EC. Respiratory symptoms in asthma: the view through a wide-angle lens. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:408-492.
14. Bulman JS, Osborn JF. *Statistics in Dentistry*, London: British Dental Association, 1989:57-80.
15. World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*. Geneva, Switzerland: WHO;1997:39-44.
16. Pihlstrom BL, Ortiz-Campos C, McHugh RB. A randomized four-year study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981;52:227-242.
17. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25:229-235.
18. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol* 2007;34:957-63.
19. Stensson M, Wendt LK, Koch G, Oldaeus G, Ramberg P, Birkhed D. Caries prevalence, caries-related factors and plaque pH in adolescents with long-term asthma. *Caries Res* 2010;44:540-546.
20. Friedrich N, Völzke H, Schwahn, et al. Inverse association between periodontitis and respiratory allergies. *Clin Exp Allergy* 2006;6:495-502.
21. Navarro VP, Nelson-Filho P, Silva LAB, Freitas AC. The role of matrix metalloproteinases in the physiological process of the mouth. *Rev Odont UNESP* 2006;35:233-238 (In Portuguese).
22. Holgate ST. The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000;30:28-32.

23. Gueders MM, Foidart IM, Noel A, Cataldo DD. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533:133-144.
24. Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol* 2013;84:1257-65.
25. Cruz SS, Costa MCN, Gomes-Filho IS, et al. Contribution of periodontal disease in pregnant women as a risk factor for low birth weight. *Community Dent Oral Epidemiol* 2009;37:527-533.
26. Passos JS, Gomes-Filho IS, Vianna MI, et al. Outcome measurements in studies on the association between osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol* 2010;81: 1773-1780.
27. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, Cruz SS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol* 2011;82:969-978.
28. Gomes-Filho IS, Oliveira TJ, Passos JS, et al. Effect of osteoporosis on periodontal therapy among post-menopausal women. *Gerodontology* 2012; 30:40-48.
29. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy* 2008;63:564-569.
30. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases*. Geneva, Switzerland:WHO; 2011, 176p.
31. Santos CML, Gomes-Filho IS, Passos JS, Cruz SS, Góes CSB, Cerqueira EMM. Risk factors associated with periodontal disease in subjects seen in a public hospital in Feira de Santana, Bahia. *Rev Baiana Saúde Pública* 2011;35:87-102 (In Portuguese).
32. Gallefoss F, Bakke PS. Does smoking affect the outcome of patient education and self-management in asthmatics? *Patient Educ Couns* 2003;49:91-97.
33. Dias-Júnior AS, Pinto, RC, Angelini, L, Fernandes, FA, Cukier, A, Stelmach, R. Prevalence of active and passive smoking in an asthmatic population. *J Bras Pneumol* 2009;35:261-265 (In Portuguese).
34. 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;71:874-881.



35. Aranha MAF, Grisi SJFE, Escobar AMU. Relationship between respiratory tract diseases declared by parentes and socioeconomic and cultural factors. *Rev Paul Pediatr* 2011;29:352-356.
36. Campos LMA, Liphaut BL, Silva CAA, Pereira RMR. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatr* 2003;79:481-488.
37. Gruchała-Niedoszytko M, Małgorzewicz S, Niedoszytko M, Niedoszytko M, Gnacińska M, Jassem E. The influence of obesity on inflammation and clinical symptoms in asthma. *Adv Med Sci* 2013;28:8-14.
38. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2013;62:59-94.
39. Valença AM, Falcão R, Freire RC, et al. The relationship between the severity of asthma and comorbidities with anxiety and depressive disorders. *Rev. Bras. Psiquiatr* 2006;28:206-208.

Table 01 – Sociodemographic characteristics between case (individuals with diagnosis of severe asthma) and control groups (individuals without severe asthma).

Characteristics	Control N =107		Case N = 113		P
	N	%	N	%	
<b>Age (in years)</b>					
18-39	46	43.0	30	26.5	0.10
>39	61	57.0	83	73.5	
<b>Sex</b>					
Male	15	14.0	20	17.7	0.46
Female	92	86.0	92	81.4	
<b>Race/Skin color</b>					
White	23	21.5	22	19.5	0.71
Black/Brown	84	78.5	91	80.5	
<b>Schooling Level (years of study)</b>					
≤4 years	16	15.0	26	23.0	0.13
>4 years	91	85.0	87	77.0	
<b>Household density (number of people)</b>					
≤ 3 people	58	54.2	71	62.8	0.19
> 3 people	49	45.8	42	37.2	
<b>Marital status</b>					
With partner	53	49.5	58	51.3	0.79
Without partner	54	50.5	55	48.7	
<b>Place of residence</b>					
Salvador	98	91.6	94	83.2	0.06
Other	09	8.4	19	16.8	
<b>Family Income (in minimum wage)</b>					
≤1 minimum wage	47	43.9	50	44.2	0.96
> 1 minimum wage	60	56.1	63	55.8	
<b>Habitation</b>					
Homeowner	83	77.6	82	72.6	0.39
Does not own home	24	22.4	31	27.4	

P: significance level ≤ 0.05.

Table 02 – Characteristics related to life habits and oral health between case (individuals with diagnosis of severe asthma) and control groups (individuals without severe asthma).

Characteristics	Control N = 107		Case N = 113		P
	N	%	N	%	
<b>Smoking habit</b>					
Yes	03	2.8	04	3.5	0.76
No	104	97.2	109	96.5	
<b>Former smoker</b>					
Yes	19	17.8	28	24.8	0.41
No	85	79.4	81	71.7	
<b>Physical activity</b>					
Yes	34	31.8	43	38.1	0.33
No	73	68.2	70	61.9	
<b>Dentist consultation</b>					
Yes	46	43.0	44	38.9	0.54
No	61	57.0	69	61.1	
<b>Last dentist consultation</b>					
Never or $\geq$ 1 year	71	66.4	84	74.3	0.19
< 1 year	36	33.6	29	25.7	
<b>Oral health guidance</b>					
Yes	83	77.6	82	72.6	0.39
No	24	22.4	31	27.4	
<b>Mouth breathing habit</b>					
Yes	58	54.2	99	87.6	0.00
No	49	45.8	14	12.4	
<b>Brushing frequency</b>					
< 3x/day	45	42.1	54	47.8	0.39
3x/day or more	62	57.9	59	52.2	
<b>Flossing (at least once a day)</b>					
Yes	52	48.6	51	45.1	0.61
No	55	51.4	62	54.9	
<b>Use of oral mouthwash (at least once a day)</b>					
Yes	44	41.1	56	49.6	0.21
No	63	58.9	57	50.4	

<b>Dentalbrush change</b>					
< 4 months	61	57.0	75	66.4	0.15
≥4 months	46	43.0	38	33.6	

P: significance level  $\leq 0.05$ .

Table 03 – Characteristics related to general health conditions between case (individuals with diagnosis of severe asthma) and control groups (individuals without severe asthma).

Characteristics	Control N = 107		Case N = 113		P
	N	%	N	%	
<b>Hypertension</b>					
Yes	31	29.0	40	35.4	0.31
No	76	71.0	73	64.6	
<b>Diabetes</b>					
Yes	09	8.4	11	9.7	0.73
No	98	91.6	102	90.2	
<b>Osteoporosis</b>					
Yes	04	3.7	08	7.1	0.27
No	103	96.3	105	92.9	
<b>Renal disease</b>					
Yes	02	1.9	02	1.8	0.96
No	105	98.1	111	98.2	
<b>Hypercholesterolemia</b>					
Yes	16	15.0	16	14.2	0.87
No	91	85.0	97	85.8	
<b>Cardiovascular disease</b>					
Yes	05	4.7	05	4.4	0.93
No	102	95.3	108	95.6	
<b>Body mass index (weight/height<sup>2</sup>)</b>					
< 25	36	34.6	30	26.5	0.19
≥ 25	68	65.4	83	73.5	

P: significance level  $\leq 0.05$ .

Table 04 – Other characteristics related to oral condition between case (individuals with diagnosis of severe asthma) and control groups (individuals without severe asthma).

Characteristics	Control N = 107			Case N = 113			P*
	mean	median	min – max	mean	Median	min – max	
<b>Decayed teeth</b>	1.85	1	0-14	2.56	2	0-15	0.15
<b>Missing teeth</b>	9.00	8	0-28	11.65	10	0-27	0.02
<b>Filled teeth</b>	3.53	3	0-21	3.46	2	0-18	0.87
<b>DMFT index</b>	14.66	16	0-30	18.13	19	0-31	0.001
<b>Plaque index (%)</b>	31.64	22.3	2.2-100	54.14	56.2	5.1-100	0.00
<b>Bleeding on probing index (%)</b>	14.69	7.7	0-100	28.43	24.4	0-100	0.00

\* P: significance level  $\leq 0.05$ .

Table 05 – Association measurements, unadjusted and adjusted, odds ratio (OR) and confidence interval (CI), between periodontitis and severe asthma (N = 220).

Characteristic	Control N = 107		Case N = 113		OR <sub>unadjusted</sub>	CI 95%	OR <sub>adjusted</sub> *	CI 95%
	N	%	N	%				
<b>Diagnosis of Periodontitis</b>								
Yes	29	27.1	70	61.9	4.38	2.47 - 7.75	4.82	2.66 - 8.76
No	78	72.9	43	38.1				

\* Adjusted by age, schooling level, osteoporosis, smoking habit and body mass index.

Table 06 – Association measurements, unadjusted and adjusted, *odds ratio* (OR) and confidence interval (CI), between periodontitis and severe asthma stratified by mouth breathing habit (N = 220).

<b>WITHOUT MOUTH BREATHING HABIT</b>			
<b>OR<sub>unadjusted</sub></b>	<b>CI 95%</b>	<b>OR<sub>adjusted</sub><sup>*</sup></b>	<b>CI 95%</b>
4.98	1.41-17.64	4.61	1.21-17.53

<b>WITH MOUTH BREATHING HABIT</b>			
<b>OR<sub>unadjusted</sub></b>	<b>CI 95%</b>	<b>OR<sub>adjusted</sub><sup>*</sup></b>	<b>CI 95%</b>
4.21	2.08-8.52	5.21	2.40-11.29

\* Adjusted by age, schooling level, osteoporosis, smoking habit and body mass index.