



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA  
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA

**DOENÇA PERIODONTAL E INFARTO AGUDO  
DO MIOCÁRDIO**

**TESE DE DOUTORADO**

Salvador-BA  
Março/ 2010

**Julita Maria Freitas Coelho**

**DOENÇA PERIODONTAL E INFARTO AGUDO  
DO MIOCÁRDIO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Lima Barreto  
Co-Orientadores: Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho  
Prof. Dr. Luiz Carlos Passos

**Salvador-Ba**  
Março/2010

**Julita Maria Freitas Coelho**

**DOENÇA PERIODONTAL E INFARTO AGUDO DO  
MIOCÁRDIO**

**Data de defesa: 30 de março de 2010.**

**Banca Examinadora:**

Prof. Dr. Maurício Lima Barreto (ISC/UFBA)

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo (USP)

Prof. Dr. Luiz Carlos Passos (FAMED/UFBA)

Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho (UEFS)

Prof. Dr. Armênio Guimarães (UFBA)

Prof. Dr. Paulo Barbosa (EBMSP)

“Quando passamos por um lugar e seguimos  
Não seguimos só...  
Deixamos um pouco de nós mesmos  
E levamos um pouco de alguém  
Há os que levaram muito,  
Mas não há os não deixaram nada.  
Essa é a maior responsabilidade de nossa vida.  
É a prova de que duas almas não se encontraram por acaso”.

Saint Exupery

*“A todos aqueles que apesar de enfrentar tantas dificuldades  
em busca de saúde, voluntariamente aceitaram  
participar desse trabalho, me instigando  
ainda mais a prosseguir.”*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por me facilitar tanto a vida mesmo quando só conseguia complicar. Obrigado por tanta luz e tanto amor.

Aos meus pais e avós que nunca tiveram a oportunidade de ir à escola, mas que souberam dividir comigo muito do que aprenderam com a vida.

Aos meus quatro irmãos, quase pais, Afonso, Hamilton, Gerson e Carlos que me possibilitaram sair da roça para estudar... E assim aqui chegar!

Às mães que “ganhei” durante a minha vida, Vera, Ainá, Marisa e Mariinha, que até hoje me fazem sentir merecedora ou carente de cuidados tão especiais. Amo todas vocês e lhes sou infinitamente grata.

E aos maiores tesouros que Deus me deu minhas filhas Natália e Amanda, e que tanto me ajudaram diretamente na pesquisa, ou discretamente suportando o estresse e a falta de tempo para elas.

Aos Professores orientadores Maurício Barreto, Luiz Carlos Passos e Isaac Suzart, pois mesmo entendendo meus limites, foram capazes de acreditar nas minhas possibilidades. Cada sugestão e cada palavra de apoio foram preciosas...

A Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Vilma Santana por ter me despertado um gosto especial pela Epidemiologia que antes me parecia quase impossível de entender e a Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Conceição Costa pelo poço inesgotável de carinho e dedicação com que foi abençoada por Deus.

Aos médicos cardiologistas Prof. Dr. Armênio Guimarães e Prof. Dr. Paulo Barbosa, pela singela atenção e solidariedade para com essa pesquisa, muito obrigada.

A equipe de pesquisadores do NUPPIIM, além do Prof. Isaac, Prof<sup>ª</sup> Simone, Prof. Carlos Teles, Prof<sup>ª</sup> Camila, Prof<sup>ª</sup> Johelle, pelo apoio incondicional e por todas suas contribuições valorosas.

Aos bolsistas do NUPPIIM, pela participação em várias fases da pesquisa, bem como, pela torcida para que tudo desse certo. Particularmente, a Jonleno, Sarah, Tamires, Larissa, Brayanne, Carolina, Thales e Melina.

Aos estudantes de Medicina que gentilmente me ajudaram na coleta de dados, Marcus, Matheus, Milena Pereira, Milena, Monalisa, Nara, Nayra, Vítor, Thiago Brandão, Thiago Lima, Lívia Rios, Lívia Sena, a estudante de Psicologia Débora Melo,

assim como aos funcionários dos hospitais Ana Nery e Santa Izabel que nos receberam tão bem e sempre tão solícitos para com as nossas dificuldades.

A minha amiga e quase mãe Luziná por toda a ajuda com os infinitos “papéis”.

As minhas amigas Annelise, Zilda, Carol, Si e Graci que conviveram comigo cada pedacinho dessa jornada, mas sempre me incentivando a seguir em frente.

A Nunci e Lane por serem sempre tão solícitas e compreensivas com minhas dificuldades.

A Ruanny, um exemplo de coragem e vitória como estudante cotista de Odontologia da UFBA, por sua ajuda inestimável na coleta de dados.

Aos meus colegas de Doutorado Alcy, Cris, Ney, Hervânia, Tatiana, Aida, Ana Moncayo por todos os bons momentos de convivência e socialização das incertezas.

## APRESENTAÇÃO

A tese da conclusão do curso de doutorado em Saúde Coletiva intitulada “Doença Periodontal e Infarto Agudo do Miocárdio”, de autoria da pós-graduanda Julita Maria Freitas Coelho, está sendo apresentado em forma de três artigos científicos, a serem submetidos à publicação.

A pesquisa realizada faz parte de um dos projetos de pesquisa em Medicina Periodontal, desenvolvido pelo Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Esse tema tem sido alvo de intensos debates haja vista que os processos inflamatórios crônicos de baixo grau estão emergindo como um mecanismo da plausibilidade biológica da relação entre doença periodontal e condições sistêmicas.

Nesse sentido, o referido núcleo desenvolve estudos envolvendo efeitos sistêmicos das doenças periodontais, bem como a influência de condições sistêmicas na saúde periodontal. Especificamente, o presente estudo está inserido na linha de pesquisa que investiga possíveis efeitos das entre doenças periodontais na ocorrência de doenças cardiovasculares. O projeto inicial previa o estudo da síndrome coronariana aguda como desfecho, sendo posteriormente substituída pelo infarto agudo do miocárdio.

Para maior embasamento teórico e metodológico dessa pesquisa foi desenvolvida uma meta-análise com estudos do tipo caso-controle, para se obter uma perspectiva mais atual da associação, intitulada “A doença periodontal contribui na ocorrência de eventos cardiovasculares? Uma metanálise de estudos de caso-controle”.

A partir dessa maior clareza do estado da arte revelada por uma pesquisa bibliográfica intensa e pela meta-análise realizada, foi planejado e desenvolvido um estudo de caso-controle na tentativa de contribuir com essa temática ainda que é alvo de muitas controvérsias. Para tanto, frente à necessidade de um número expressivo de casos para testar a associação entre doença periodontal e o infarto agudo do miocárdio, optou-se em realizar a coleta de dados a partir de dois hospitais de referência para cardiologia, com pronto atendimento - hospital Santa Izabel e hospital Ana Nery. Com

os dados coletados foi testada a associação entre doença periodontal e infarto agudo do miocárdio, sendo seus resultados ora apresentados no artigo “Doença Periodontal e Infarto Agudo do Miocárdio – um estudo de caso-controle”.

Além disso, como a proteína C-reativa tem sido muito investigada como marcador para eventos coronarianos, se verificou também o efeito da periodontite crônica na elevação dos seus níveis plasmáticos em uma sub-amostra do estudo anteriormente referido. Esses dados e seus resultados estão detalhados no artigo “Níveis plasmáticos de proteína C-reativa em indivíduos com e sem periodontite crônica”.

Dessa forma, este trabalho foi desenvolvido com o objetivo principal de atender ao requisito de defesa de tese em Saúde Coletiva, na área de concentração de Epidemiologia, no Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia, sob a orientação do Prof. Dr. Maurício de Lima Barreto (Epidemiologista), e co-orientação do Prof. Dr. Luiz Carlos Passos (Cardiologista) e do Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho (Periodontista). Para tanto, se fez necessária a organização de uma equipe de colaboradores composta de 12 estudantes do quarto ano de Medicina da escola Baiana de Saúde Pública, uma estudante do terceiro ano de Odontologia, uma estudante do segundo ano de psicologia da Universidade de Salvador (UNIFACS), uma aluna do primeiro ano de Bacharelado em Saúde da UFBA, e uma estudante do segundo ano de curso técnico em higiene bucal. Também foi fundamental a colaboração dos médicos cardiologistas de ambos os hospitais, especialmente a valiosa contribuição do Prof. Dr. Armênio Guimarães do hospital Ana Nery, bem como do Prof. Dr. Paulo Barbosa do hospital Santa Izabel. A pesquisa também contou com o apoio incondicional do ISC em aspectos diversos, destacando a valiosa contribuição no transporte de controles comunitários para realização de exames.

Em seguida todos os dados obtidos foram organizados em bancos com a ajuda do NUPPIIM/UEFS que disponibilizou sete estudantes de iniciação científica para esse mistér, bem como toda a logística necessária para esse propósito. Também importante foi a colaboração do estatístico membro núcleo, Prof. Dr. Carlos Teles Santos na análise dos dados. A pesquisa foi então condensada em um artigo de revisão com formato de metanálise e dois artigos de resultados empíricos. Nessa etapa final, a participação de pesquisadores outros do NUPPIIM, como as Professoras Johelle Passos, Simone Seixas e Camila Oliveira e o coordenador Prof. Dr. Isaac Suzart, com suas presenças solidárias e idéias e sugestões, muito contribuíram para a conclusão dos trabalhos.



Alem disso, essa pesquisa também contou com recursos financeiros diretos da Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Bahia, CNPq, SECTI e SESAB através dos editais PPSUS e Universal, bem como recursos indiretos de outras pesquisas do NUPPIIM, bem como uma contrapartida da UEFS e do ISC.

Em síntese, essa tese representa um trabalho em equipe, com a participação de representantes de diversas especialidades que estudam e/ou trabalham com essa temática, médicos, dentistas e outros profissionais e/ou estudantes de saúde profissionais, na busca de somar evidências científicas do papel das doenças periodontais na ocorrência de eventos cardiovasculares.

## LISTA DE TABELAS

### **Artigo 1: A doença periodontal contribui na ocorrência de eventos cardiovasculares? Uma metanálise de estudos de caso-controle.**

---

<i>Tabela 01</i>	Características dos estudos incluídos na metanálise (n=16), 2010.....	37
<i>Tabela 02</i>	Análises de subgrupos dos estudos de maior qualidade da metanálise (n=14), 2010.....	42

### **Artigo 2: Doença periodontal e infarto agudo do miocárdio – um estudo caso-controle**

---

<i>Tabela 01</i>	Características sócio-demográficas e de estilo de vida dos Casos e Controles de um estudo sobre associação entre doença periodontal e infarto agudo do miocárdio, Salvador, Bahia, Brasil, 2010.....	70
<i>Tabela 02</i>	Perfil lipídico e glicêmico do grupo caso, grupo controle comunitário e grupo controle hospitalar (n=207), Salvador, Bahia, Brasil, 2010.....	72
<i>Tabela 03</i>	Distribuição (%) das condições periodontais clínicas do grupo caso (n=207). Salvador – BA- Brasil, 2010.....	73
<i>Tabela 04</i>	Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) obtidos mediante regressão logística para a associação entre doença periodontal e infarto agudo do miocárdio nos Grupos Caso e controle comunitário Salvador, Bahia- Brasil- Brasil, 2010.....	74
<i>Tabela 05</i>	Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) obtidos mediante regressão logística para a associação entre doença periodontal e infarto agudo do miocárdio nos Grupos Caso e	

controle hospitalar Salvador, Bahia, Brasil, 2010.....	74
--	----

---

**Artigo 3: Níveis plasmáticos de proteína C-reativa em indivíduos com e sem periodontite crônica.**

---

<i>Tabela 01</i>	Características sócio-demográficas e de estilo de vida dos participantes do estudo, segundo condição periodontal (n=359), Salvador-Bahia, Brasil, 2010.....	93
<i>Tabela 02</i>	Características clínicas e periodontais dos participantes do estudo (n=359), Salvador-Bahia, Brasil, 2010.....	95
<i>Tabela 03</i>	Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) obtidos mediante regressão logística não condicional para a associação entre periodontite crônica e nível elevado de proteína C-reativa com (n=359) e sem a inclusão de internados por outras causas (n=277) Salvador-Bahia, Brasil, 2010.....	96

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### **Artigo 1: A doença periodontal contribui na ocorrência de eventos cardiovasculares? Uma metanálise de estudos de caso-controle.**

---

<i>Figura 01</i>	Processo de seleção e inclusão das publicações de estudos de caso-controle do período de 1999 a 2009.....	21
<i>Figura 02</i>	Gráfico <i>plot florest</i> da metanálise (n=16), 2010.....	41

### **Artigo 2: Doença periodontal e infarto agudo do miocárdio – um estudo caso-controle**

---

<i>Figura 01</i>	Fluxograma da seleção e composição da amostra.....	49
------------------	--	----

## RESUMO

Dados epidemiológicos, experimentais e clínicos têm sugerido que a doença periodontal, especialmente a periodontite crônica, pode constituir um fator de risco para doenças cardiovasculares isquêmicas. A proposta deste estudo foi investigar a associação entre a doença periodontal e o infarto agudo do miocárdio (IAM) em indivíduos adultos. Uma revisão de literatura de estudos de caso-controle que estudaram essa associação foi sumarizada em uma meta-análise que demonstrou uma chance em dobro para ocorrência de desfechos cardiovasculares isquêmicos em presença da doença periodontal (OR = 2,52; IC 95%: [2.10 3.00],  $p < 0,001$ ). Uma estimativa próxima foi obtida por meio de um estudo de caso-controle com uma amostra de 621 indivíduos com 40 anos ou mais, que avaliou a chance de desenvolver o infarto agudo do miocárdio em portadores de doença periodontal do tipo periodontite. As co-variáveis investigadas foram: idade, sexo, raça/cor auto referida, nível de escolaridade, renda per capita, condição marital, prática de atividade física, hábito de fumar presente e passado, consumo de álcool, índice de massa corporal, nível glicêmico, colesterol total e frações, relação cintura-quadril, hipertensão arterial sistêmica. Os resultados encontrados mostraram que os portadores de doença periodontal tiveram uma chance quase em dobro de desenvolver infarto agudo do miocárdio em relação a indivíduos sem doença periodontal, mesmo após ajustar por hábito de fumar, nível de escolaridade, ocupação, diabetes e nível de HDL-colesterol tanto quando comparada a controles comunitários (OR<sub>ajustada</sub>=1,89; IC 95%: [1,11- 3,28],  $p=0,018$ ), quanto a controles hospitalares (OR<sub>ajustada</sub>=1,92; IC 95% :[1,14-3,23],  $p=0,015$ ). Ao se estimar a associação de periodontite crônica e níveis plasmáticos de proteína C-reativa em um sub-amostra (n=359), observou-se uma associação positiva e significativa (OR<sub>ajustada</sub>= 2,26; IC 95%: [1.30 - 3.93]), considerando também o efeito da idade, nível de escolaridade, sexo, gênero, hábito de fumar, HDL-colesterol e diabetes. Assim, no grupo estudado a exposição à DP aumentou a chance de ocorrência do IAM, bem com da proteína C-reativa, independentemente de outros fatores, o que reafirma que a doença periodontal pode ser um marcador ou um fator de risco para o aparecimento de alterações cardiovasculares isquêmicas, havendo necessidade de estudos adicionais para confirmação da relação causal entre elas.

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	viii
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	ix
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....</b>	xiii
<b>RESUMO.....</b>	xiv

### **Artigo 1: A doença periodontal contribui na ocorrência de eventos cardiovasculares? Uma metanálise de estudos de caso-controle**

Resumo.....	17
Abstract.....	18
Introdução.....	19
Métodos .....	20
Resultados.....	22
Discussão.....	25
Conclusões.....	29
Referências .....	31

### **Artigo 2: Doença periodontal e infarto agudo do miocárdio – um estudo caso-controle**

Resumo.....	44
Abstract.....	45
Introdução.....	46
Métodos .....	48
Resultados.....	54
Discussão.....	55
Referências .....	61

### **Artigo 3: Níveis plasmáticos de proteína C-reativa em indivíduos com e sem periodontite crônica**

Resumo.....	76
Abstract.....	77
Introdução.....	78
Métodos.....	79
Resultados.....	83
Discussão.....	84
Conclusão.....	88
Referências.....	89
<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>97</b>

## **ARTIGO 1**

# **A doença periodontal contribui na ocorrência de eventos cardiovasculares? Uma metanálise de estudos de caso- controle**

**Julita Maria Freitas Coelho**

Instituto de Saúde Coletiva – UFBA  
Rua Padre Feijó, 29, 4º andar CHR, Canela, 40110-170 - Salvador, Bahia, Brasil  
Estudo desenvolvido através do Projeto: “Associação entre Doença Periodontal e  
Doença Cardiovascular”, financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da  
Bahia, CNPq, SECTI e SESAB através dos editais PPSUS 2006 e SUS0007/ 2007.



## ARTIGO 1

**A doença periodontal contribui na ocorrência de eventos cardiovasculares? Uma metanálise de estudos de caso-controle**

*Does periodontal disease contributes to the occurrence of cardiovascular events? A meta-analysis of case control studies.*

Julita Maria Freitas Coelho<sup>1</sup>

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Muitos estudos têm investigado a relação entre doenças periodontais (DP) e doenças cardiovasculares isquêmicas (DCVI), mas seus resultados são heterogêneos. **OBJETIVO:** Diante dessa heterogeneidade, realizou-se uma meta-análise para verificar a associação entre a exposição à DP e DCVI. **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudos de caso-controle publicados entre 1999 e 2009 foram obtidos a partir do site de busca Lilacs, PUBMED/MEDLINE e Google<sup>TM</sup>. Os artigos incluídos relatam resultados de estudos observacionais do tipo caso-controle acerca da associação entre a DP e DCVI, nos quais a DP deveria ter sido diagnosticada por parâmetros clínicos que incluíssem a profundidade de sondagem (PS) e o nível de inserção clínica (NIC) e os DCVI fossem representados por: Doença Arterial Coronariana (DAC), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) com ou sem *Angina pectoris*, ou Síndrome Coronariana Aguda (SCA). A qualidade dos artigos foi avaliada através de critérios recomendados no “The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology”–STROBE. Além disso, foram respeitadas as orientações do guia para metanálise para estudos observacionais-MOOSE. **RESULTADOS:** Dos 23 estudos de caso-controle elegíveis, 16 tiveram seus resultados combinados através da metodologia de meta-análise. O *odds ratio* global foi da ordem de 2,52 (95% IC [2.109 3.009],  $p < 0,001$ ), o que indica que indivíduos com DP tem uma chance aumentada de desenvolver DCVI, quando comparados àqueles sem DP. **CONCLUSÕES:** Estudos observacionais de caso-controle sugerem que indivíduos com DP têm maior probabilidade e maiores riscos de desenvolver DCVI, porém, são necessários mais estudos para conclusões mais definitivas.

**Palavras-chave:** periodontite infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, doença cardiovascular, doença arterial coronariana.

<sup>1</sup> Instituto de Saúde Coletiva; Universidade Federal da Bahia, Brasil.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Many studies have investigated the relationship between periodontal disease (PD) and ischemic cardiovascular disease (ICVD), but their results are mixed. **OBJECTIVE:** In view of this heterogeneity, we carried out a meta-analysis to determine the association between exposure to PD and ischemic CDH. **MATERIAL AND METHODS:** Studies published case-control between 1999 and 2009 were obtained from the search site PUBMED / MEDLINE, Lilacs e Google™. The articles included report results of observational case-control studies on the association between PD and DCVI, where the PD should have been diagnosed by clinical parameters that included probing depth (PD) and clinical attachment level (NIC) and ICVD was represented by Coronary Artery Disease (CAD), Myocardial Infarction (IAM) with or without angina pectoris, or Acute Coronary Syndrome (ACS). The quality of the articles was assessed using criteria recommended in "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology-STROBE. In addition, compliance with the guidelines of the guide to meta-analysis for observational studies-MOOSE. **RESULTS:** Of the 23 studies, case-control eligible, 16 had their results combined using the methodology of meta-analysis. The overall odds ratio was approximately 2.52 (95% CI [2109 3009],  $p < 0.001$ ), indicating that individuals with PD have an increased chance of developing ischemic CDH as compared to those without PD. **CONCLUSION:** Observational case-control suggest that individuals with PD are more likely to develop ICVD, however, further studies are needed for more definitive conclusions.

**Key words:** periodontitis, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary heart disease, coronary artery disease.

## INTRODUÇÃO

Infecções bucais, particularmente as doenças periodontais (DP) do tipo periodontite, têm sido associadas a diversas condições ou doenças sistêmicas tais como baixo peso ao nascer, doenças cardiovasculares isquêmicas (DCVI) e diabetes. A periodontite é uma doença crônica muito comum e resulta da colonização de complexos microbianos nas superfícies dentárias, que conduz a respostas inflamatórias e imunológicas. Como consequência dessas reações de defesa, os tecidos periodontais são destruídos e a sua barreira epitelial de proteção rompida. Dessa forma, periodontopatógenos e seus produtos podem penetrar na corrente sanguínea e agredir tecidos ou estruturas distantes do meio bucal<sup>1-9</sup>.

Existem evidências que a DP além de poder gerar efeitos diretos é também capaz de induzir respostas inflamatórias sistêmicas por aumento do número de leucócitos; elevação do fibrinogênio plasmático; liberação de citocinas; incremento dos níveis de anticardiolipinas (auto-anticorpos pró-trombóticos) e de moléculas de adesão celular e de células vasculares; elevação da proteína C-reativa e metaloproteínases. Além disso, a indução de uma resposta hiperinflamatória é particularmente importante em portadores de fenótipo monocítico inflamatório, ou seja portadores de perfil hiperinflamatório<sup>10-25</sup>.

Suportando a hipótese para associação entre as DP e as DCVI, encontra-se a teoria de que uma possível penetração de bactérias em células endoteliais e plaquetas, pode induzir alterações na função endotelial e coagulabilidade, e/ou em placas ateromatosas pré existentes, facilitando sua instabilidade com eventos tromboembólicos<sup>26, 27, 28</sup>. Além disso, tem sido considerada a hipótese de que a resposta inflamatória e imunológica inerente a DP pode se estender para locais distantes da boca favorecendo outros danos sistêmicos tais como prematuridade, diabetes, doenças renais e pneumonia nosocomial. Isso se dá por efeito de produtos inflamatórios e imunológicos resultante da resposta tecidual aos periodontopatógenos e suas endotoxinas, a exemplo de citocinas, metaloproteínases e proteínas de fase aguda<sup>28, 29, 30, 31, 32, 33</sup>.

A plausibilidade dessa repercussão a distância tem sido muito investigada em estudos clínicos e epidemiológicos, como uma possível contribuição deletéria da periodontite na ocorrência de desfechos cardiovasculares isquêmicos, como o infarto agudo do miocárdio e a angina instável. No campo da saúde pública esse risco, se

confirmado, tem grande importância tendo em vista a persistência de altas taxas de morbi-mortalidade por DCV e do alto custo em saúde para tratamento destas enfermidades, em todo o mundo, especialmente as doenças artérias coronarianas (DAC) e suas conseqüências.

Ressalta-se que um número expressivo de investigações epidemiológicas acerca dessa associação tem sido publicado a partir de 1993, sendo que a maioria conclui pela associação positiva entre a presença de DP e desfechos cardiovasculares em geral<sup>5, 16, 18, 28, 30, 31, 34-42</sup>, bem como o IAM<sup>2, 4, 43-50</sup>. Por outro lado, alguns estudos têm obtido resultados que não encontraram tal associação<sup>47, 51-55</sup>. Esses resultados divergentes suscitam a possibilidade de que devido a efeitos de confundidores, ou seja, fatores de risco conhecidos como hábito de fumar, índice de massa corpórea (IMC) elevado, dieta, condições socioeconômicas e qualidade de vida, não devidamente controlados e sugerindo que tal associação encontrada nesses estudos seja espúria.

Metanálises publicadas, que foram conduzidas com estudos de coorte, caso-controle e transversais<sup>56, 57</sup>, ou mesmo somente com coortes<sup>36, 58, 59</sup>, concluem que a DP seja um fator de risco para DAC, SCA ou IAM. Porém isso não foi comprovado na metanálise realizada por Cunha-Cruz e Nadanovsky<sup>60</sup>, ao estudar o efeito da DP em doenças cerebrovasculares além das cardiovasculares. Entretanto, nenhuma metanálise específica para DCVI com estudos de caso-controle foi identificada.

Em vista do exposto e da controvérsia sobre o tema, o objetivo desta metanálise foi estudar de forma sumarizada a possível associação entre DP e DCVI do tipo DAC, SCA e IAM, obtida por estudos epidemiológicos do tipo caso-controle.

## **MÉTODOS**

### ***Pesquisa Bibliográfica***

Foi realizada para esse estudo uma pesquisa de artigos no sites de busca PUBMED/MEDLINE, Lilacs e Google<sup>TM</sup>, por um único revisor que selecionou artigos da língua inglesa, utilizando como palavras chave “periodontal disease”, “cardiovascular disease”, “acute myocardial infarction” e “acute coronary syndrome”, de acordo com os termos do Medical Subject Headings.

### ***Crítérios de Inclusão***

Foram avaliados todos os artigos de estudos de casos-controles realizados em humanos, publicados entre 1999 e 2009, que investigaram a associação entre DP e DCVI. Optou-se por avaliar apenas, os que utilizaram como medida de efeito os DCVI do tipo o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), com ou sem *Angina pectoris*, a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) ou a Doença Arterial Coronariana (DAC), e como medida de exposição a Doença Periodontal (DP) e, que apresentaram a medida de associação (OR) e respectivo intervalo de confiança (IC), ou que permitisse o seu cálculo (Figura 01).

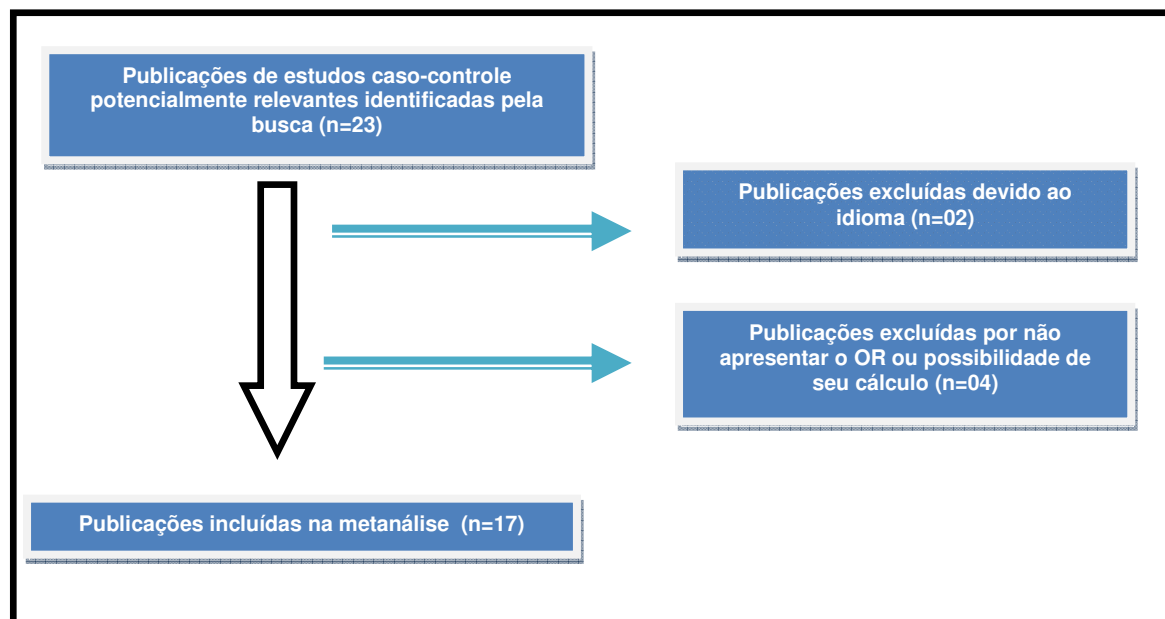


Figura 01: Processo de seleção e inclusão das publicações de estudos de caso-controle do período de 1999 a 2009.

### ***Procedimentos de obtenção dos dados***

Um único revisor rastreou os títulos e resumos da pesquisa feita eletronicamente, para determinar os critérios de inclusão dos artigos. Aqueles que se adequaram aos critérios pré - estabelecidos foram obtidos na íntegra. Posteriormente, foi criada uma tabela sumarizada com os seguintes dados de interesse que foram retirados de cada investigação: autor, ano e local da pesquisa, tamanho da amostra e relação casos/controles, os critérios utilizados para a determinação do desfecho pretendido, bem como do diagnóstico da DP, medida de associação e sua significância estatística encontrados, e fatores ajustados. Além disso, outras características dos estudos foram apresentadas (média de idade e tipo de controle utilizado) (Tabela 01).

### ***Critérios de qualidade***

A qualidade dos estudos foi avaliada a partir de recomendações adaptadas do guia para estudos observacionais, “The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” – STROBE<sup>61</sup>. Os seguintes itens dessa lista de verificação foram utilizados nesse estudo: critérios de seleção dos participantes (casos e controles); clareza na definição das variáveis; clareza na definição das medidas de exposição e efeito; estratégias de controle de confundimento; medida de associação encontrada, com o seu respectivo intervalo de confiança; e, análise estatística realizada. Também foi utilizado o guia para metanálise para estudos observacionais – MOOSE<sup>62</sup>.

### ***Análise estatística***

Como este estudo pretendeu avaliar estritamente as associações entre DP e DCVI pelo desenho caso-controle, nenhum outro tipo de estudo foi incluído nessa metanálise. Desse modo, foi calculado o efeito médio da DP em casos de IAM, com ou sem angina *pectoris*, SCA e DAC comparados a controles, da seqüência dos estudos publicados dentro do período selecionado.

Para tanto foi utilizada a diferença média e o erro-padrão estimados por cada um dos estudos selecionados. A possibilidade de heterogeneidade entre os estudos foi verificada pelo teste estatístico de heterogeneidade, mediante o ajuste do modelo de efeitos fixos. Uma representação gráfica *forest plot* para o modelo de efeitos fixos foi obtida. Ao final procedeu-se uma análise de subgrupos referentes ao desfecho e grupos de comparação. Em todos os procedimentos foi estabelecido o nível de significância de 5%. O pacote estatístico empregado foi Stata versão 10.0.

## **RESULTADOS**

### ***Identificação dos Estudos***

A partir das palavras chave utilizadas foram encontradas 23 publicações potencialmente relevantes, das quais 02 foram excluídas por estarem publicados em língua chinesa e polonesa<sup>63, 64</sup>. Dos 21 estudos restantes, 04 foram excluídos por não apresentarem a medida de associação (OR) ou não possibilitassem seu cálculo. Apenas 17 estudos cumpriram os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Destes, um (1) estudo utilizou a SCA como desfecho enquanto, três (03) utilizaram o IAM, sendo

que três (3) deles usaram o IAM e a *Angina pectoris*, e 10 (dez) utilizaram a DAC (Figura 01).

### **Análise Estatística**

Os 17 estudos de casos e controles foram inicialmente combinados em uma análise, porém mostraram uma heterogeneidade entre eles ( $Q=40.003$ ,  $p=0.001$ ). Um dentre esses estudos foi identificado como indutor dessa heterogeneidade haja vista sua extrema discrepância em relação aos demais tanto na medida de associação ( $OR=61$ ), quanto no seu amplo intervalo de confiança ( $IC_{95\%}: 17,26-214,86$ ) o que motivou a sua exclusão da análise. Um modelo de efeitos fixos foi empregado, frente à homogeneidade obtida pelos demais estudos, pelo teste de Cochran, ( $Q=14.980$ ,  $p=0.309$ ), o que dispensou uma possível análise de meta-regressão. O total dos 16 estudos incluídos gerou uma amostra global de 4741 indivíduos conjuntamente analisados e a medida de associação sumarizada obtida foi igual a 2,52 ( $IC_{95\%}: [2,10-3,01]$ ,  $p<0,001$ ).

A Figura 02 traz a representação gráfica *plot forest* dessa metanálise. À esquerda, são listados os estudos utilizados na metanálise, e a direita, a OR estimada e seu respectivo intervalo de confiança (95%). O gráfico propriamente mostra a distribuição dos estudos considerando que as linhas horizontais representam cada um deles, com destaque para a sua contribuição no estudo (caixa sobreposta à respectiva linha). É possível observar que apenas quatro estudos não apresentaram significância estatística<sup>31, 65, 66, 67</sup> uma vez que a linha representativa do seu intervalo de confiança cruza ou se justõe à linha cheia vertical do centro do gráfico, o que traz evidências de que naquele respectivo estudo o efeito da DP na ocorrência da DCVI não foi significativo entre casos e controles.

Uma análise de subgrupos foi empregada para uma melhor comparação entre os estudos. Essa análise foi realizada com 14 estudos com resultados mais sólidos, uma vez que 2 foram excluídos por inconsistência da medida de associação e/ou extrema amplitude do IC<sup>66,67</sup>. Homogeneidade relativa aos estudos em seus respectivos subgrupos foi detectada ( $p\geq 0,10$ ). A OR mostrou-se mais influenciada por restrição da amostra ao sexo masculino, comparação dos casos com controles hospitalares, pareamento entre casos e controles e utilização da SCA como medida de desfecho (Tabela 02).

### **Análise do Método dos Estudos**

Em relação à clareza na definição das variáveis, a maioria dos estudos empregados na metanálise utilizou adequadamente a variável de desfecho pretendido, seja IAM<sup>4, 43, 47</sup>, IAM e Angina pectoris<sup>46, 66, 67</sup>, SCA<sup>68</sup> ou DAC<sup>31, 65, 69-75</sup>. Para a DAC foi utilizado a angiografia como método diagnóstico, enquanto que para IAM e SCA foram utilizados parâmetros clínicos, alterações eletrocardiográficas e dosagem de marcadores de necrose cardíaca. Um total de 6 estudos incluíram casos incidentes<sup>4, 43, 46, 47, 68</sup>, e os demais utilizaram casos prevalentes. O tipo de controle mais utilizado foi o hospitalar e a razão entre casos e controles foi em média aproximadamente igual a 1 (2135/2395), sendo que 3 estudos utilizaram proporção <1<sup>43, 65, 72</sup>, 5 estudos optaram por proporção igual<sup>4, 67-69, 74</sup>, e os demais, mais de um controle<sup>31, 46, 66, 70, 71, 73, 75</sup>.

A DP foi bem avaliada em todos os estudos, sendo que o emprego de parâmetros clínicos para diagnóstico da condição bucal foi critério de inclusão, foi cuidadosamente avaliado. A maioria dos estudos usou mais de um descritor clínico para definir a DP, obtidos mediante exame periodontal completo (Tabela 01). Foram considerados como competentes para contemplar a exposição nesse estudo, apenas aqueles que incluíram descritores clínicos profundidade de sondagem (PS), perda óssea (PO) e/ou o nível de inserção clínica (NIC) na medida de exposição. Ressalta-se que quando as medidas de associação eram apresentadas separadamente por parâmetro clínico, optou-se por utilizar a OR da PS, por se tratar de um descritor que isoladamente melhor identifica a DP atual.

Além das estratégias de pareamento ou restrição para potenciais variáveis que teoricamente podem introduzir efeito de confusão nos resultados, ajustes para confundidores clássicos como hábito de fumar, idade, sexo e diabetes foram realizados em quase todos os trabalhos analisados (Tabela 01), exceto em dois estudos que não referem tais ajustes<sup>67, 73</sup>. Como o *odds ratio* (OR) foi necessário para essa análise, apenas os estudos que apresentaram essa medida e seu respectivo intervalo de confiança (IC), ou possibilidade se seu cálculo puderam ser avaliados com os procedimentos estatísticos metanalíticos (Teste Q). Considerando todos esses parâmetros 3 estudos sinalizaram uma menor qualidade por falta de ajuste por confundidores<sup>67, 73</sup> e/ou poder limitado para detectar reais diferenças entre os grupos<sup>66, 67</sup>. Além disso, a qualidade dos estudos também foi avaliada através do teste de Begg's, que aponta para existência possíveis vieses de publicação ( $p < 0,10$ ). Esse viés foi induzido por 5 das publicações



avaliadas<sup>31, 43, 46, 47, 66, 67, 68</sup>, porém elas foram mantidas na análise, uma vez que a OR obtida ao se excluí-las (OR=2,3, IC95%: [1,90-2,77], p<0,001) foi muito semelhante àquela com sua inclusão (OR=2,5, IC95%: [2,10- 3,01], p<0,001). Além disso, a homogeneidade entre os estudos foi mantida independentemente da sua inclusão ou exclusão (0.386).

## DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo de metanálise entre estudos de caso-controle sinalizam para o efeito positivo da DP na ocorrência de DCVI, com resultados estatisticamente significantes. A importância destes achados reflete de forma incipiente as evidências acumuladas na última década associando a periodontite a aterosclerose<sup>5, 16, 18, 28-31, 34-43, 49</sup>, principal causa das DCVI. Especificamente em estudos de metanálise, os resultados desse estudo são semelhantes aos obtidos por outras metanálises<sup>56, 57</sup>, ou somente com coortes<sup>36, 58, 59</sup>. Por outro lado, vão de encontro àqueles obtidos por Cruz e Nadanovsky<sup>60</sup>, que realizaram uma revisão sistemática e metanálise com o mesmo objetivo e não encontraram significância estatística entre o efeito da DP em desfechos cardiovasculares. Ressalta-se que algumas dessas metanálises incluíram tanto doenças cardiovasculares, quanto cerebrovasculares<sup>36, 60</sup>.

A despeito de critérios de inclusão diferenciados, o presente estudo incluiu o maior número de estudos de caso-controle (16) que outras metanálises, sendo que 04 deles<sup>69, 70, 72, 73</sup> não foram identificados em nenhuma metanálise anterior. Esta estratégia amostral parece ter se refletido nos resultados alcançados nesse estudo, haja vista a homogeneidade detectada (Q= 15.672, p= 0.404), possivelmente em virtude a similaridade esperada em decorrência dos critérios pré-estabelecidos. Outro avanço dessa metanálise além de comparar a associação entre parâmetros clínicos de DP do tipo periodontite e DCVI em 16 estudos de caso-controle, foi a análise dos diversos subgrupos de DCVI empregados, com suas medidas indiretas de risco (OR) (Tabela 02).

Nas investigações que cumpriram os critérios de inclusão desta metanálise, 15 apresentaram OR > 2, sendo que 07 deles a OR obtida foi > 4 (Tabela 1). E embora a associação entre DP e DCVI em torno de 2 seja referida na literatura como moderada<sup>17</sup>, considerando a alta prevalência dessas doenças, o seu efeito, se confirmado, pode ser de grande impacto na saúde pública.

Ao se associar essa medida ao tamanho da amostra, observa-se que no geral, as

maiores amostras apresentaram um OR menor e intervalos de confiança mais estreitos, em relação àqueles com amostras menores, o que denota maior precisão do estudo. Ou seja, quanto mais amplo o IC maior a margem de erro na medida de associação, logo menor é a precisão. Esses pressupostos contribuíram para que se excluíssem 2 referências<sup>66,67</sup> da análise de subgrupos que foi realizada (Tabela 02).

Apesar de ser notório que estudos com amostras maiores sejam usualmente mais precisos, isto é, produzem IC mais estreitos, não são necessariamente mais válidos que estudos menores. Ou seja, é mais provável obter melhores medidas de exposição e efeito, o que é fundamental, e com métodos mais acurados, em estudos menores. Apesar do valor conferido ao tamanho de amostra, neste estudo se observou que considerando as 2 maiores amostras utilizadas, mesmo que uma delas tenha sido o dobro da outra (1337 vs 789), o IC das mesmas variou muito pouco (Tabela 01). Isso indica que o tamanho da amostra apesar de conferir mais precisão a um estudo, por si só não é capaz de conferir credibilidade ao estudo. Outros fatores devem ser considerados na avaliação ou planejamento de estudos observacionais, tais como o manejo de fatores estranhos ou interferentes, com possível efeito de interação ou confundimento.

Esse foi outro cuidado nesse estudo ao selecionar para análise, somente trabalhos publicados no período entre 1999 a 2009, considerando os avanços metodológicos alcançados em relação aos trabalhos anteriormente realizados, que são alvos de críticas principalmente em relação à temporalidade e tratamento insuficiente para confundidores clássicos. Nesse ponto, os estudos em geral referem tratamento de variáveis de confusão, seja no desenho (pareamento e restrição) ou na análise (ajuste) (Tabela 01), com exceção de apenas um estudo<sup>73</sup> que não refere qualquer estratégia para esse fim. Ressalta-se que um dos dois estudos<sup>67</sup> não incluído nessa análise de subgrupos também não refere tais ajustes.

Em relação ao desfecho pretendido, os estudos avaliados empregaram também critérios diferentes para identificar os DCVI (Tabela 02). A maioria utilizou desfechos cardiovasculares crônicos (DAC), e apresentou OR maior que o já estabelecido na literatura para a associação entre DP e DCVI, que é em torno de 2. Isso sugere que tratando-se de eventos incidentes, além de minimizar a fragilidade da questão da antecedência temporal uma vez que esses fatores são medidos simultaneamente a ocorrência do desfecho, há menor possibilidade de viés de lembrança, o que não é possível garantir com desfechos anteriores. Por essa mesma razão o controle de confundidores pode ser mais sólido em desfechos incidentes que nos prevalentes.

Dentre os 5 que utilizaram desfechos agudos, os que estudaram o IAM mostram uma medida de associação muito mais próxima a esse valor (2,4), provavelmente influenciado pelos critérios mais precisos e específicos para seu diagnóstico definido por parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e e principalmente laboratoriais (dinâmica de marcadores de necrose cardíaca) muito específicos, com menor possibilidade de viés de seleção por inclusão de falso positivos. Essa distorção na OR pode ter ocorrido nos estudos cujo desfecho foi a SCA, que não apresenta parâmetros de diagnósticos tão precisos, a apesar de também se baseiar em critérios laboratoriais e eletrocardiográficos, envolve considerações clínicas mais subjetivas.

Um ponto importante considerado é a necessidade de que a periodontite seja bem medida para que todo o seu possível efeito seja detectado nos estudos. Nesse sentido, a maioria dos trabalhos avaliados apresentou o exame periodontal completo para obtenção de parâmetros clínicos da doença, uma vez que tem sido referido que o uso de medidas *proxy* para a DP subestimam sua medida em quase 30%<sup>36</sup>. Embora a maioria tenha considerado os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem e/ou o nível de inserção, só alguns estudos incluíram o parâmetro sangramento a sondagem no critério da DP para a OR apresentada<sup>68, 70, 71, 74</sup> (Tabela 01). Esse último parâmetro permite sinalizar que um processo inflamatório ativo esteja presente nos tecidos periodontais quando da ocorrência do desfecho estudado, no caso DCVI, reforçando a teoria imuno-inflamatória de plausibilidade dessa associação.

Assim, as medidas usadas podem não ter sido suficientes para medir totalmente a exposição, apesar de serem referidas como bons descritores para a DP, principalmente quando empregadas em associação, até o momento. A tendência mais atual é incluir o sangramento a sondagem nos critérios de diagnóstico da DP, como forma de aumentar sua especificidade. Isso significa minimizar a inclusão de falsos positivos o que tende obtenção de medidas mais atenuadas, porém não espúrias.

Outro ponto importante a considerar no delineamento de estudos caso-controle é o tamanho da amostra. Dentre os 4 estudos (Tabela 01) com menor tamanho de amostra, 3 apresentaram um intervalo de confiança muito amplo, e um deles não encontrou associação entre DP e DCVI<sup>31</sup>. Isso aponta para a necessidade de verificação de tamanhos amostrais adequados, ou seja, com poder suficiente para detectar as reais diferenças entre grupos de comparação.

Isso é especialmente importante, em relação ao papel fundamental dos estudos com delineamento tipo caso-controle na pesquisa epidemiológica para avaliar

associações com possível efeito causal, frente ao alto custo e tempo requerido para os estudos de coorte, padrão-ouro em análise de causa-efeito. Usualmente, os estudos de metá-análise nessa temática têm sido restritos a estudos de coorte, ou têm avaliado conjuntamente estudos observacionais tipo coorte, casos-controle e transversais. Assim, incluindo somente estudos do tipo caso-controle buscou-se garantir maior homogeneidade e melhor clareza de resultados.

Embora as medidas obtidas nesses estudos não representem relações causais definitivas, OR com magnitudes consideráveis têm sido detectadas pelos mesmos. No entanto a literatura tem pontuado que essas medidas podem meramente refletir, confundimento com outros fatores de risco comuns tanto à DP quanto aos DCVI, a exemplo de hábito de fumar, obesidade e diabetes. Dessa forma, observa-se que os estudos mais recentes têm sistematicamente realizado ajustes por fatores de risco clássicos para DCVI e comum às DP, como idade e sexo, além do hábito de fumar, apontando para a preocupação em garantir qualidade analítica (Tabela 01). Dos estudos avaliados, 2 utilizaram o pareamento por sexo e/ou idade<sup>31, 68</sup> o que proporcionou maior homogeneidade entre eles e OR muito superior aos não pareados (4,1 vs 2,4). Esses resultados são contrários a teoria de que o pareamento traz maior ajuste à medida de efeito, porém outros fatores podem ter induzido tais medidas.

Outra estratégia de controle de confundimento foi restrição a um dos sexos em 3 estudos, um deles só com homens<sup>47, 71, 74</sup> e um só incluiu somente mulheres<sup>75</sup>. Observa-se que a medida de efeito foi maior em homens (OR=4,3), o que já é posto na literatura<sup>17</sup>. Contudo, com a restrição a avaliação de possível modificação de efeito fica comprometida e o poder da análise desses subgrupos se torna limitado, tanto nesse caso como em relação à idade uma vez que a associação entre DP e DCVI parece ser mais forte em indivíduos mais jovens<sup>36, 37, 42</sup>. Isso pode ter contribuído para que a OR obtida nesses estudos com restrição (Tabela 02) seja maior que o indicado na literatura<sup>25</sup> para a maioria dos estudos já realizados. Ressalta-se no estudo que apresentou a menor média de idade<sup>37</sup> a OR (4,6) foi mais que o dobro do valor referido na literatura, que é em torno de 2. No entanto, naqueles com média de idade maior que 65 anos<sup>46, 65, 70, 75</sup> a medida de associação foi bastante variada (OR de 2 a 5,7) não sendo possível estabelecer tal relação (Tabela 01).

Quanto ao tipo do controle utilizado, a maioria utilizou controles hospitalares, com possibilidade de distorção da medida de associação encontrada por viés de seleção (Viés de Bergson). Somente três estudos<sup>43, 65, 74</sup>, utilizaram controles comunitários o

que pode ter ocasionado uma melhor distribuição de diversas características do estudo em relação à população que deu origem aos casos. Esse diferencial pode ser uma limitação a medida de associação global dessa síntese, uma vez que um incremento de cerca de 20% na OR ocorreu quando utilizados controles hospitalares (Tabela 02).

Em relação a proporção entre casos e controles a maioria dos estudos optou por utilizar igual ou maior proporção entre casos e controles (40%/40%), e a medida de associação não se mostrou diretamente influenciada. Isso sugere que a proporção entre casos e controles não seja um ponto crítico nesses estudos e que outros aspectos do desenho deveriam ser mais considerados, como o cálculo amostral.

Nessa perspectiva, destaca-se que cuidados em garantir a validade externa de futuros trabalhos de caso-controle é de fundamental importância, uma vez que, por questões éticas se torna cada vez mais difícil a realização de estudos de ensaios clínicos randomizados e até de coortes, além de seus elevados custos e/ou maior complexidade operacional. Ressalta-se ainda que provavelmente, o cálculo do tamanho da amostra, e precisão no diagnóstico das variáveis de exposição principal, variáveis de efeito e potenciais confundidores clássicos talvez sejam as condições mais importantes a serem consideradas nos estudos futuros, para que de fato eles possam trazer resultados mais robustos e mais esclarecedores para essa associação.

Por fim, embora o número de trabalhos analisados ainda tenha sido pequeno, a significância estatística que foi observada aumenta a confiança nos estudos que têm considerado que a DP seja um possível fator de risco para DCVI.

## CONCLUSÕES

Embora os achados desta metanálise tenham sido favoráveis a associação positiva entre DP e DCVI, a discussão sobre a referida hipótese não se esgota. A relevância do tema requer que muitos outros estudos sejam realizados para ampliar o corpo da evidência em torno da questão, para que se possa afirmar categoricamente que a DP contribui no desenvolvimento e progressão de DCVI.

Permanece a necessidade de estudos observacionais bem desenhados, cuidadosamente analisados e corretamente interpretados, incluindo estudos do tipo caso-controle, para adequadamente se prover maior entendimento do papel da DP na ocorrência de eventos sistêmicos, tais como os DCVI. Certamente intervenções controladas são muito necessárias, bem como coortes bem estruturadas. Porém algumas

questões logísticas, éticas e financeiras não podem ser desconsideradas, o que reforça o valor de estudos menos onerosos e mais práticos, que possam ser desenvolvidos e repetidos em locais e momentos diversos, o que se muito se adéqua aos estudos de caso-control, especialmente aqueles com suficiente rigor metodológico.

**REFERÊNCIAS**

- 1 CRUZ, SS, COSTA, MCN, GOMES-FILHO, I.S, et al. Contribution of periodontal disease in pregnant women as a risk factor for low birth weight. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, 2009; 37(6):527-533.
- 2 RENVERT, S, PETTERSSON, T, OHLSSON, O, PERSSON, GR Bacterial Profile and Burden of Periodontal Infection in Subjects with a Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. **J Periodontol**, 2006; 77(7):1110-1119.
- 3 DESVARIEUX, M, DEMMER, RT, RUNDEK, T, BODEN-ALBALA, B, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). **Circulation**, 2005; 111(5):576-82.
- 4 CUETO, A., MESA, F, BRAVO, M., OCAÑA-RIOLA, R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. **J Periodont Res**, 2005; 40: 36-42.
- 5 GENCO, R., CHADDA, S, GROSSI, S. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a Native American population. **J Dent Res**, 1997; 76:408.
- 6 JEFFCOAT, MK, GEURS, NC, REDDY, MS, GOLDENBERG, RL, et al. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. **J Am Dent Assoc**, 2001; 132(7):875-880.
- 7 LOPEZ, NJ, SMITH, PC, GUTIERREZ, J. Periodontal Therapy may reduce the Risk of Preterm low Birth Weight in Women with Periodontal Disease: a randomized controlled trial. **J Periodontol** 2002; 73: 911-924.
- 8 OFFENBACHER, S, JARED, HL, O'REILLY, PG, WELLS, SR, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. **Ann Periodontol**, 1998; 3(1):233-250.
- 9 NAUGLE, K, DARBY, ML, BAUNAM, DB, LINEBERGER, T, POWERS, R. The oral health status of individuals on renal dialysis. **Ann Periodontol**, 1998; 3: 219-223.
- 10 SLADE, GD, GHEZZI, EM, HEISS, G, BECK, JD, RICHE, E, OFFENBACHER, S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in community study. **Arch Intern Med**, 2003; 163:1172-1179.
- 11 NOACK, B, GENCO, RJ, TREVISAN, M, GROSSI, S, ZAMBON, JJ, DE NARDIN, E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **J Periodontol**, 2001; 72: 1221-1227.
- 12 LOOS, BG, CRAANDIJK, J, HOEK, FJ, WERTHEIM-VAN DILLEN, PM, VAN DER VELDEN, U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **J Periodontol**, 2000; 71:1528-1534.

- 13 GENCO, R, GLURICH, I, HARASZTHY, V, ZAMBON, J, DENARDIN, E. Revisão geral dos fatores de risco para doença periodontal e implicações para os diabetes e doença cardiovascular. **Compendium de educação continuada em Odontologia**, 1998; 19(1): 40-45.
- 14 EBERSOLE, JL, CAPPELLI, D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. **J Periodontol**, 2000; 23:19-49.
- 15 SLADE, GD, OFFENBACHER, S, BECK, JD, HEISS, G, PANKOW, JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. **J Dent Res**, 2000; 79: 49-57.
- 16 WU, TM, TREVISAN, RJ, GENCO, JP, DORN, KL , et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. **Arch Intern Med**, 2000; 160: 2749-2755.
- 17 BECK, JD, OFFENBACHER, S, WILLIAMS, R, GIBBS, P. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? **Ann Periodontol**, 1998; 3: 127-141.
- 18 INOUE, K, KOBAYASHI, Y, HANAMURA, H, TOYOKAWA, S. Association of periodontitis with increased white blood cell count and blood pressure. **Blood Press**, 2005; 14:53-58.
- 19 HAYNES, WG, STANFORD, C, et al. Periodontal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 2003; 23(8):1309-1311.
- 20 HAYNES, WG, STANFORD, C, et al. Periodontal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2003; 23(8):1309-11.
- 21 SCHENKEIN, HA, BEST, AM, BROOKS, CN, BURMEISTER, JA, et al. Anti-cardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patients with aggressive periodontitis. **J Periodontol**, 2007; 78(3):459-66.
- 22 KINANE, DF. Periodontal diseases contributions to vascular disease: an overview of potential mechanisms. **Ann Periodontol**, 1998; 3:175-183.
- 23 KWEIDER, M, LOWE, GD, MURRAY, GD, KINANE, DF, MCGOWAN, DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? **Scott Med J**, 1993; 38:73-74.
- 24 SEYMOUR, RA, STEELE, JG. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? **Br Dent J**, 1998; 184: 33-38.
- 25 BECK, JD, OFFENBACHER, S. Systemic effects of periodontitis: Epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. **J Periodontol**, 2005; 76(11):2089-2100.



- 26 HERZBERG, MC. Dental plaque, platelets and cardiovascular disease. **Ann Periodontol**, 1998; 3:151-160.
- 27 HERZBERG, MC, MEEYER, MW. Effects of Oral flora on Platelets: Possible Consequences in Cardiovascular Disease. **J Periodontol**, 1996; 67: 1138-1142.
- 28 BECK, JD, GARCIA, R, HEISS, G, VOKONAS, PS, OFFENBACHER, S. Periodontal disease and cardiovascular disease. **J Periodontol**, 1996; 67:1123-137.
- 29 LOESCHE, WJ, SCHORK, A, TERPENNING, MS, CHEN, YM, DOMINGUEZ, BL, GROSSMAN, N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. **Journal of the American Dental Association**, 1998; 129:301-311.
- 30 D'AIUTO, F, READY, D, TONETI, MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. **J. Periodontol Res**, 2004; 339: 236-41.
- 31 MONTEBUGNOLI, L, SERVIDIO, D, MIATON, RA, PRATI, C, TRICOCI, P, MELOONI, C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. **J Clin Periodontol**, 2004; 31:25-29.
- 32 EBERSOLE, JL, MACHEN, RL, STEFFEN, MJ, WILLMANN, DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. **Clin Exp Immunol** 1997; 107: 347-352.
- 33 RIDKER, PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk. Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. **J Am Coll Cardiol**, 2007; 49:2129-38.
- 34 CHUN, YH., CHUN, KR, OLGUIN, D, WANG, HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. **J Periodontal Res**, 2005; 40(1): 87-95.
- 35 MATTILA, KJ, VALLE, MS, NIEMINEN, MS, VALTONEN, VV, HIETANIEMI, KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis**, 1993; 103:205-211.
- 36 JIMÉNEZ-BEATO, G, MACHUCA- PORTILLO, G. Heart and periodontal disease: does evidence exist of association? **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, 2005; 10: 215-220.
- 37 MORRISON, H, ELLISON, L, TAYLOR, G. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular disease. **J Cardiovasc Risk**, 1999; 6:7-11.
- 38 GENCO, R, WU, T, GROSSI, S, FALKNER, KL, ZAMBON, JJ, TREVISAN, M. Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: A case control study. **Journal of Dental Research**, 1999; 78:457.

- 39 GRAU, AJ, BUGGLE, F, ZIEGLER, C, WOLFGANG SCHWARZ, W, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. **Stroke**, 1997; 28:1724-1729.
- 40 LIM, J, PÉREZ, L, GUARDA, E, FAJURI, A, MARCHANT E, et al. Periodontal disease among patients with acute coronary syndrome. **Rev Med Chil**, 2005; 133(2):183-9.
- 41 MATTILA, KJ, VALTONEN, VV, NIEMINEN, M, HUTTUNEN, JK. Dental infection and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with documented coronary artery disease. **Clinical Infectious Diseases**, 1995; 20:588-592.
- 42 DESTEFANO, F, ANDA, RF, KAHN, HS, WILLIAMSON, DF, RUSSELL, CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. **BMJ**, 1993; 306: 688-91.
- 43 ANDRIANKAJA, OM, GENCO, RJ, DORN, J, DMOCHOWSKI, J, et al. The use of different measurements and definitions of periodontal disease in the study of the association between periodontal disease and risk of myocardial infarction. **J Periodontol**, 2006; 77(6):1067-73.
- 44 GOTSMAN, I, LOTAN, C, SOSKOLNE, WA, RASSOVSKY, S, et al. Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronary syndrome. **J Periodontol**, 2007; 78(5):849-58.
- 45 HOLMLUND, A, HOLM, G, LIND, L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. **J Periodontol**, 2006; 77:1173-1178.
- 46 GEERTS, SO, LEGRAND, V, CHARPENTIER, J, ALBERT, A, ROMPEN, EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. **J Periodontol**, 2004; 75:1274-1280.
- 47 PERSSON, GR, OHLSSON, O, PETTERSSON, T, RENVERT, S. Chronic periodontitis, a significant predictor of acute myocardial infarction. **Eur Heart J**, 2003; 24: 2108-2115.
- 48 ARBES, SJJR, SLADE GD, BECK, JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. **J Dent Res** 1999, 78(12):777-82.
- 49 MATTILA, KJ, NIEMINEN, MS, VALTONEN, VV, RASI, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. **BMJ**, 1989; 298(6676):779-781.
- 50 GARCIA, M, MACNAMARA, P, GORDON, T, KANNEL, W. Sixteen year follow up study. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. **Diabetes**, 1976; 23: 105-11.

- 51 HOWELL, TH, RIDKER, PM, AJANI, UA, HENNEKENS, CH, CHRISTEN, WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. **J Am Coll Cardiol**, 2001; 37:445–450.
- 52 HUJOEL, PP, DRANGSHOLT, M, SPIERKERMAN, C, DEROUEN, TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. **JAMA**, 2000; 284:1406-1410.
- 53 HUNG, HC, WILLETT, W, JOSHIPURA, KJ, MERCHANT, A, et al. Oral health and peripheral arterial disease. **Circulation**, 2003; 107:1152-7.
- 54 MATTILA, KJ, ASIKAINEN, S, WOLF, J, JOUSIMIES-SOMER, H, et al. Age, dental infection, and coronary heart disease. **J Dent Res**, 2000; 79:756-760.
- 55 HOLM-PEDERSEN, P, AVLUND, K, MORSE, DE, STOLTZE, K, et al. Dental caries, periodontal disease, and cardiac arrhythmias in community-dwelling older persons aged 80 and older: is there a link? **J Am Geriatr Soc**, 2005; 53 (3):430-7.
- 56 BLAIZOT, A, VERGNES, JN, NUWWAREH, S, AMAR, J, SIXOU, M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. **Int Dent J**, 2009; 59(4):197-209.
- 57 BAHEKAR, AA, SINGH, S, SAHA, S, MOLNAR, J, ARORA, R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. **Am Heart J**, 2007; 154:830–837.
- 58 CRONIN, A, et al. Periodontal disease is a risk marker for coronary heart disease? **Evid Based Dent**. 2009; 10(1): 22.
- 59 HUMPHREY, LL, FU R, BUCKLEY, DI, FREEMAN, M, HELFAND, M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. **J Gen Intern Méd**, 2008; 23:2079-2086.
- 60 CRUZ-CUNHA, J, NADANOVSKY, P. Doenças periodontais causam doenças cardiovasculares? Análise das evidências epidemiológicas **Cad. Saúde Pública**, 2003; 19(2): 357-368.
- 61 VON ELM, E, ALTMAN, DG, EGGER, M, POCOCK, SJ, et al. STROBE initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Lancet**, 2007; 370:1453-7.
- 62 STROUP, DF, BERLIN, JA, MORTON, SC, OLKIN, I, WILLIAMSON, GD, RENNIE, D, MOHER, D, BECKER, BJ, SIPE, TA, THACKER, SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**, 2000; 283(15):2008-12.
- 63 GE, S, WU, YF, LIU, TJ, MENG, S, ZHAO, L. Study of the correlation between moderately and severely chronic periodontitis and coronary heart disease. **Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi**, 2008; 26(3): 262-6.

- 64 BOCHNIAK, M, SADLAK-NOWICKA, J, TYRZYK, S, SOBICZEWSKI, W, RYNKIEWICZ, A. Periodontal and dental state of patients with coronary heart disease. **Przegl Lek.** 2004; 61(9): 910-913.
- 65 GEISMAR, K, STOLTZE, K, SIGURD, B, GYNTELBERG, F, HOLMSTRUP, P. Periodontal disease and coronary heart disease. **J Periodontol**, 2006; 77 (9):1547-1554.
- 66 COELHO, JMF, GOMES-FILHO, IS, SANTOS, C ASTS, et al. Doença periodontal e doença cardiovascular: um estudo piloto. **Rev Baiana S Pub**, 2005; 29(2): 251-261.
- 67 LATRONICO, M, SEGANTINI, A, CAVALLINI, F, MASCOLO, A. Periodontal disease and coronary heart disease: an epidemiological and microbiological study. **New Microbiol**, 2007; 30(3): 221-8.
- 68 RECH, RL, NURKIN, N, CRUZ, I, SOSTIZZO, F, et al. Associação entre doença periodontal e síndrome coronariana aguda **Arq Bras Cardiol**, 2007; 88(2): 185-190.
- 69 STARKHAMMAR, JOHANSSON, C, RICHTER, A, LUNDSTROM, A, THORSTENSSON, H, RAVALD, N. Periodontal conditions in patients with coronary heart disease: A case-control study. **J Clin Periodontol**, 2008; 35(3): 199-205.
- 70 OE, Y, SOEJIMA, H, NAKAYAMA, H, FUKUNAGA T, et al. Significant association between score of periodontal disease and coronary artery disease. **Heart Vessels**, 2009; 24(2):103-7.
- 71 BRIGGS, JE, MCKEOWN, PP, CRAWFORD, VL, WOODSIDE, JV, STOUT, RW, EVANS, A, LINDEN, GJ. Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males. **J Periodontol**, 2006; 77(1):95-102.
- 72 SPAHR, A, KLEIN, E, KHUSEYINOVA, N, BOECKH, C, MUCHE, R, KUNZE, M, ROTHENBACHER, D, PEZESHKI, G, HOFFMEISTER, A, KOENIG, W. Periodontal infections and coronary heart disease: Role of perio-dontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. **Arch Intern Med**, 2006; 166(5): 554-559.
- 73 ACCARINI, R, GODOY, MF. Doença periodontal como potencial fator de risco para síndromes coronarianas agudas. **Arq Bras Cardiol**, 2006; 87(5): 592-596.
- 74 NONNENMACHER, C, STELZEL, M, SUSIN, C, SATTLER, AM, et al. Periodontal microbiota in patients with coronary artery disease measured by real-time polymerase chain reaction: a case-control study. **J Periodontol**, 2007; 8(9):1724-30.
- 75 BUHLIN, K, GUSTAFSSON, A, AHNVE, S, JANSZKY, I, et al. Oral health in women with coronary heart disease. **J Periodontol**, 2005; 76(4):544-50.

Tabela 01 - Características dos estudos incluídos na metanálise (n=16), 2010.

ESTUDO/ANO (PAÍS)	n (CASOS/ CONTROLES)	CARACTERÍSTICAS GERAIS	EXPOSIÇÃO	DESFECHO	FATORES DE AJUSTE	OR (IC 95%)
Starkmammart al., 2008 (Suécia)	321 (161/162)	Média idade = 61,5 Casos incidentes Controles randomizados	Perda Óssea >1/3	DAC	Fumo, idade.	5,74 (2,07-15,9)
Oe et al., 2009 (Japão)	174(99/75)	Média idade = 65,5 Casos incidentes Controles randomizados	PS e SS Exame dental e Rx panorâmico	DAC	Idade, IMC, fumo, NSE, lipídios séricos.	2,32 (1,16-4,62)
Andriankaja et al, 2007 (USA)	1337 (537/800)	Média idade = 54,8 Casos incidentes Controles randomizados	3º tercil de sítios com NIC≥3mm e PS≥4mm	IAM	Ajuste por fumo, HAS, idade, atividade física, gênero, colesterol, diabetes.	2,24 (1,6-3,13)
Rech et al, 2007 (Brasil)	115 (58/57)	Média idade = 59,3 (casos) Casos incidentes Controles randomizados Pareado sexo e idade	PS, NIC	SCA	Idade, diabetes, fumo.	4,5 (1,3-15,6)
Geismar et al., 2006 (Dinamarca)	250 (110/140)	Média idade = 65,2 (casos) Casos incidentes	Perda óssea alveolar >4mm	DAC	Sexo, fumo, diabetes, nível escolaridade.	2,0 (0,77-5,08)

		<b>Controles comunitários</b>				
<b>Briggs et al, 2006 (Irlanda do Norte)</b>	<b>171 (92/79) Homens</b>	<b>Média idade = 57,6 Casos incidentes Controles comunitários</b>	<b>IP, SS, PS,</b>	<b>DAC</b>	<b>Fumo, álcool, nível acadêmico, álcool, manutenção do peso corporal, exercício, desemprego, hobby, placa, PCR.</b>	<b>3,06 (1,02- 9,17)</b>
<b>Spahr et al., 2006 (Alemanha)</b>	<b>789 (233/526)</b>	<b>Média idade = 61 Casos incidentes Controles comunitários pareado por sexo e idade</b>	<b>CPITN</b>	<b>DAC</b>	<b>Sexo, idade.</b>	<b>1,67 (1,08-2,58)</b>
<b>Accarini &amp; Godoy, 2006 (Brasil)</b>	<b>325 (234/91)</b>	<b>Média idade = 59,3 (casos) Média idade = 70 (controles) Casos incidentes Controles comunitários</b>	<b>PS, SS e NIC</b>	<b>DAC</b>	<b>NR</b>	<b>2,57 (1,19-5,55)</b>
<b>Cueto, et al, 2005 (Espanha)</b>	<b>149 (72/77)</b>	<b>Média idade = 58,5 (casos) Casos incidentes Controles</b>	<b>NIC ≥ 3mm em + 33% dos sítios (Arbes, 1999)</b>	<b>IAM Dados secundários</b>	<b>Idade, diabetes, fumo, HAS, colesterol,</b>	<b>3,31 (1,41-7,71)</b>

		comunitários	Método de Ramfjord (PS)		atividade física.	
Geerts et al, 2004 (Bélgica)	170 (108/62)	Média idade = 65,2 Casos incidentes Controles hospitalares	PS≥5mm em ≥ bolsa	IAM e Angina Pectoris	Idade, sexo, diabetes, fumo, HAS, hipercolesterolemia, dieta, consumo de álcool.	6,5 (1,8 -23)
Persson et al, 2003 (Suécia)	160 (80/80)	Média idade = 62,6 Casos incidentes Controles hospitalares	NIC	IAM	Fumantes, ex-fumantes, não fumantes.	7,0 (2-24,3)
Nonnemacher et al, 2007 (Alemanha)	90 (50/40) Mulheres brancas não ex-fumantes	Média idade = 63,6 Casos incidentes Controles de uma clínica Pareado por idade	NIC≥3mm Perda de dentes, PS, NIC, SS.	DAC	Fumo, IMC.	3,2 (1,2-9,0)
Buhlin et al., 2003 (Suécia)	183 (143/50) Mulheres	Média idade = 66,5 Casos incidentes Controles comunitários	PS	DAC	Idade, fumo, diabetes, IMC, educação e local de nascimento.	3,8 (1,68-8,74)
Montebugnoli et al., 2004 (Itália)	113(63/50) Homens	Média idade = 53,3 Pareado por idade Casos incidentes Controles de	PS e NIC Escore Periodontal Clínico	DAC	Idade, fumo, diabetes, HAS, IMC, PCR, nº de leucócitos, HDL-c/LDL-c educação e	4,61 (1,0-23,2)

<b>Latronico et al., 2007 (Itália)</b>	<b>34 (15/19)</b>	<b>Média idade= 56,2 Controles comunitários</b>	<b>PS e NIC</b>	<b>DAC</b>	<b>classe social. NR</b>	<b>5,85 (1,03-33,1)</b>
<b>Coelho et al, 2005 (Brasil)</b>	<b>149 (21/128)</b>	<b>Média idade: NR Casos incidentes Controles hospitalares</b>	<b>PS e NIC</b>	<b>IAM e Angina Pectoris</b>	<b>Idade, sexo, fumo, estado civil.</b>	<b>4,03 (0,42- 32,43)</b>

\*Valor de

$p \leq 0,05$

CPITN: índice comunitário de necessidade de tratamento periodontal;

DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica;

IAM: infarto agudo do miocárdio;

IMC: índice de massa corporal;

IP: índice de placa; NIC: nível de inserção clínica;

NR: não referido; NSE: nível sócio-econômico;

PCR: proteína C-reativa;

PS: profundidade de sondagem;

SCA: síndrome coronariana aguda;

SS: sangramento à sondagem.



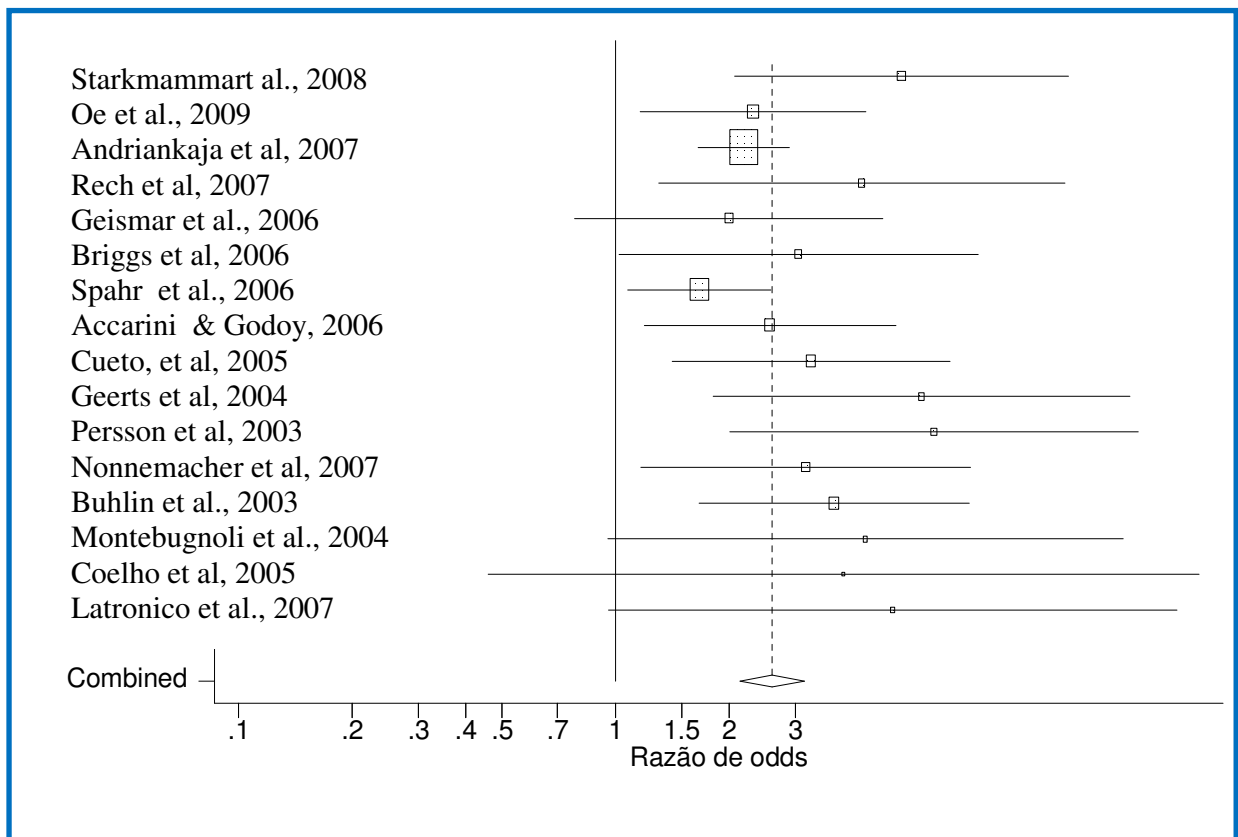


Figura 02: Gráfico *plot forest* da metanálise (n=16), 2010.

Tabela 02 - Análises de subgrupos dos estudos incluídos na metanálise (n=16\*), 2010.

SUBGRUPOS/CARACTERÍSTICAS	OR	IC 95%	p teste Q**
<b>RESTRIÇÃO (n)</b>			
Mulheres (1) ***	3,8	[1,68-8,74]	-
Homens (4)	4,3	[2,43-7,59]	0,64
<b>PROPORÇÃO CASO-CONTROLE (n)</b>			
< 1 (3)	2	[1,61-2,54]	0,589
1:1 (5)	4,3	[2,68-6,80]	0,81
≥2 (6)	3,1	[2,12-4,50]	0,748
<b>TIPO DE CONTROLE (n)</b>			
Comunitário (4)	2,3	[1,83-2,99]	0,567
Hospitalar (10)	2,7	[2,06-3,48]	0,191
<b>PAREAMENTO (sexo/idade) (n)</b>			
Sim (3)	4,1	[4,09-2,18]	0,963
Não (11)	2,4	[1,98- 2,87]	0,266
<b>TIPO DE CASOS (n)</b>			
Incidentes (5)	2,5	[1,94-3,13]	0,313
Prevalentes (9)	2,5	[1,93-3,30]	0,251
<b>DESFECHO (n)</b>			
IAM (3)	2,4	[1,85-3,09]	0,15
SCA (2)	3,0	[1,56-5,77]	0,453
DAC (9)	2,5	[1,93-3,30]	0,251

n= n° estudos; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; DAC= doença arterial coronariana; SCA= síndrome coronariana aguda; IAM= infarto agudo do miocárdio.

\* Dois estudos excluídos da análise por qualidade metodológica insuficiente

\*\* Valor de  $p \geq 0,10$  = homogeneidade entre os estudos (teste Q)

\*\*\* OR do próprio estudo

## **ARTIGO 2**

### **Doença periodontal e infarto agudo do miocárdio – um estudo caso-controle**

**Julita Maria Freitas Coelho**

Instituto de Saúde Coletiva – UFBA  
Rua Padre Feijó, 29, 4º andar CHR, Canela, 40110-170 - Salvador, Bahia, Brasil  
Estudo desenvolvido através do Projeto: “Associação entre Doença Periodontal e Doença Cardiovascular”, financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Bahia, CNPq, SECTI e SESAB através dos editais PPSUS 2006 e SUS0007/ 2007.

## ARTIGO 2

**Doença periodontal e infarto agudo do miocárdio – um estudo caso-controle***Periodontal disease and acute myocardial infarction: a case control study*Julita Maria Freitas Coelho<sup>2</sup>**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A importância do papel da infecção na ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) tem sido amplamente investigada, a exemplo da influência da infecção periodontal com esses desfechos. **OBJETIVO:** Estimar a associação entre doença periodontal (DP) e infarto agudo do miocárdio (IAM). **MÉTODO:** Foram avaliados 621 indivíduos, com idade entre 40 e 81 (média de 59 anos), divididos em 3 grupos. Compuseram o Grupo Caso 207 indivíduos (51,2 % do sexo masculino), de 2 hospitais da cidade de Salvador-BA, Brasil, com diagnóstico clínico e laboratorial de primeiro evento de IAM. Além disso, um Grupo Controle Hospitalar (CH) e um Grupo Controle Comunitário (CC), ambos com 207 indivíduos cada e sem história de IAM prévio, pareados por sexo e idade. Os participantes foram submetidos a exame periodontal completo, incluindo medidas de profundidade de sondagem, recessão gengival, sangramento à sondagem e nível de inserção clínica, que definiram o diagnóstico de periodontite. Foram ainda avaliados quanto ao perfil lipídico e glicêmico, estado antropométrico, além de responderem a uma entrevista com informações a respeito de dados sócio-demográficos e hábitos de vida. Após a coleta dos dados, os procedimentos incluíram análise descritiva e regressão logística. Comparação de proporções foi realizada usando o teste qui-quadrado. As medidas de *odds ratio* obtidas foram ajustadas pelas co-variáveis de confusão e controladas pelas co-variáveis modificadoras de efeito com nível de significância de 5%, com o auxílio do pacote estatístico STATA, versão 10.0. **RESULTADOS:** Observou-se que entre os indivíduos portadores da DP a chance de apresentar IAM foi maior que entre aqueles sem DP, tanto para o CC ( $OR_{bruta}= 1,57$ ; IC 95% [0,98-2,52]) quanto para o CH ( $OR_{bruta}= 1,73$ ; IC 95% [1,11-2,72]), com significância estatística. Após o ajuste para idade, sexo, hábito de fumar, nível de escolaridade e índice glicêmico, esta chance aumentou para ambos os grupos, mantendo a significância estatística: CC ( $OR_{ajustada}=1,89$ ; IC 95% [1,11-3,28]) e CH ( $OR_{ajustada}=1,92$ ; IC 95% [1,14- 3,24]). **CONCLUSÕES:** Os achados dessa investigação sinalizam que a DP contribui de forma independente para o IAM.

**Palavras-chave:** doença periodontal, infarto agudo do miocárdio, aterosclerose, doença arterial coronariana.

<sup>2</sup> Instituto de Saúde Coletiva; Universidade Federal da Bahia, Brasil.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The importance of the role of infection and inflammation in the occurrence cardiovascular disease (CVD) has been investigated, such as the the influence of periodontal infection with these outcomes. **OBJECTIVE:** To estimate the association between periodontal disease (PD) and acute myocardial infarction (AMI). **METHOD:** A total of 621 individuals, aged between 40 and 81 (mean 59 years), divided into 3 groups. The case group comprised 207 individuals (98% male) of 2 hospitals in the city of Salvador, Bahia, Brazil, with clinical and laboratory diagnosis of first AMI event. In addition, a control group Hospital (CH) and a Community Control Group (CC), both with 207 individuals each and with no history of previous AMI, matched by sex and age. The participants underwent a complete periodontal examination, including measures of probing depth, gingival recession, bleeding on probing and clinical attachment level, which defined the diagnosis of periodontitis. Were also evaluated for lipids and glucose levels, anthropometric status, and respond to an interview with information about socio-demographic and lifestyle habits. After collecting the data, the procedures included descriptive analysis and logistic regression. Comparison of proportions was performed using the chi-square. The *odds ratios* obtained were adjusted by confounder covariables and controlled by the co-effect modifying variables with a significance level of 5%, with the aid of STATA software, version 10.0. **RESULTS:** It was found that among patients with the PD the chance for AMI was higher among those without PD, both the CC (unadjusted OR = 1.57, 95% CI [0.98 2.52]) and for CH (OR<sub>unadjusted</sub> = 1.73; 95% CI [1.11 2.72]), with statistical significance. After adjusting for age, sex, smoking, education level and glycemic index, increased the chance for both groups, while the statistical significance: CC (OR<sub>adjusted</sub> = 1.89, 95% CI [1.11 3.28]) and CH (OR<sub>adjusted</sub> = 1.92, 95% CI [1.14 3.23]). **CONCLUSIONS:** The findings of this research indicate that the PD contributes to the AMI independently.

**Key words:** periodontal disease, acute myocardial infarction, atherosclerosis, coronary artery disease.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), a despeito das tendências de declínio observadas em sua ocorrência, permanecem como uma dos mais importantes componentes da morbi-mortalidade em adultos, em todo o mundo. Fatores de risco clássicos a exemplo do hábito de fumar, idade, hipertensão, dislipidemias e diabetes, têm sido associados a tais doenças, os quais, entretanto, só justificam apenas uma parte de sua ocorrência. Dentre outros potenciais fatores mais recentemente estudados, tem sido destacado o papel das infecções crônicas, a exemplo da periodontite, na patogênese da aterosclerose, que por sua vez é a principal causa direta e imediata de DCV <sup>1-5</sup>.

A doença periodontal (DP), um problema de saúde bucal muito freqüente em diferentes populações do mundo, ocorre em função do acúmulo de bactérias sobre a superfície externa dos dentes, resultando em desequilíbrio entre a agressão bacteriana e outros fatores externos e a capacidade de defesa do organismo. Inquéritos em diferentes países, desenvolvidos e subdesenvolvidos, mostram que as formas mais avançadas da doença periodontal parecem acometer de 5 a 20% da população <sup>6, 7</sup>. No Brasil essas taxas variam de 5 a 10%, sendo que 72% das pessoas com idade entre 15 e 19 anos têm algum tipo de doença periodontal e a ocorrência no grupo com idade entre 45 e 49 anos chega a aproximadamente 90%. Essa alta prevalência tem sido apontada como maior que em outras populações tais como Hong Kong, Sul da China, Reino Unido e Japão <sup>8</sup>. A ocorrência da periodontite tem sido associada a baixas condições socioeconômicas, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, bem como a comportamentos relacionados à saúde como tabagismo, etilismo, dieta rica em carboidratos e higiene bucal deficiente <sup>9, 10, 11, 12</sup>. Ela se expressa, inicialmente, como um processo inflamatório no tecido periodontal de proteção (gingivite) e que, ao progredir, resulta na destruição do periodonto de sustentação, caracterizando a periodontite.

Além do efeito direto, os periodontopatógenos podem induzir destruição do tecido conjuntivo de forma indireta, através de mediadores como citocinas e enzimas colagenolíticas. Estas podem estimular a agressão em locais distantes da boca, por ativação de células de defesa do hospedeiro, produzindo efeitos deletérios. Tais efeitos podem se expressar em processos patológicos importantes em diferentes órgãos, entre os quais se destacam as DCV <sup>13, 14, 15</sup>, indução de parto prematuro e baixo peso ao nascer <sup>17, 18, 19, 20, 21</sup> e distúrbios renais <sup>22</sup>.

As DCV representam um conjunto de várias doenças do sistema cárdio-circulatório e são as mais importantes causas de morte em todo o mundo, incluindo países desenvolvidos e em desenvolvimento <sup>23, 24</sup>. No Brasil, tais doenças são responsáveis por grandes números de mortes prematuras em adultos, e com frequência levam a invalidez parcial ou total do indivíduo.

Dentre as DCV, destaca-se o infarto agudo do miocárdio (IAM) que se desenvolve a partir da instalação de placas ateroscleróticas nos vasos arteriais que culminam com eventos aterotrombóticos, e/ou por vaso-espasmo. Os inúmeros fatores que determinam esta condição incluem: gênero, idade, antecedentes familiares, tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, excesso de peso, sedentarismo, fatores psicossociais e agentes infecciosos <sup>25, 4, 26, 27</sup>.

No que diz respeito à etiologia infecciosa da aterosclerose, a DP, que é causada por microorganismos gram-negativos, é considerada possível agente indutor em indivíduos suscetíveis <sup>13, 28, 29</sup>. Isso se deve a possibilidade de microrganismos periodontais invadir células endoteliais, alterando sua função e/ou iniciando a resposta inflamatória que induziria o processo de indução da aterosclerose, ou potencializando e/ou acelerando esse processo causado por outros fatores, com incremento na expressão de marcadores inflamatórios, como troboxano A2 (TxA2), fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), interleucina 1beta (IL-1 $\beta$ ) e interleucina-6 (IL-6). A inflamação na placa aterosclerótica pode promover sua desestabilização que, por sua vez, pode resultar na ocorrência de eventos coronarianos agudos, como angina instável e infarto agudo do miocárdio. Também é apontada a possibilidade da DP induzir elevação dos níveis de fibrinogênio plasmático e do número de leucócitos, e afetar a coagulação sangüínea e função das plaquetas, favorecendo a formação de lesões ateroscleróticas e eventos tromboembólicos <sup>30</sup>.

Além desses possíveis mecanismos também tem sido proposto que as DP induzam um perfil hiperinflamatório, submetendo os portadores da mesma a respostas inflamatórias e imunológicas exageradas, bem como indução de alterações em níveis glicêmicos e lipídicos <sup>31</sup>.

Fatores tais como nível sócio-econômico, contexto, estilo de vida, dentre outros, compõem a complexa cadeia de causalidade de ambas as doenças <sup>32-37</sup>, o que significa sua concomitância com vários fatores potencialmente confundidores o que gera

dificuldades metodológicas para isolar o seu efeito e estabelecer DP como uma causa de DCV.

Muitos estudos epidemiológicos nessa linha têm sido conduzidos, porém ainda insuficientes e contraditórios na explicação da possível associação entre DP e DCV. O maior número de investigações foi publicado a partir da década de 90, sendo que a maioria<sup>12, 16, 32, 34, 38-51</sup> tem sugerido que a presença de DP pode estar associada com eventos cardiovasculares. Por outro lado, outros estudos não confirmam esta associação<sup>52-56</sup>. Metanálises feitas com estudos observacionais, com apenas uma exceção<sup>57</sup>, têm concluído pela DP como um fator de risco importante e independente para DCV<sup>58-62</sup>.

Em síntese, os dados de pesquisas disponíveis, além de mostrar resultados conflitantes, apresentam limitações tanto no aspecto quantitativo, representado por diferentes medidas de associação encontradas em condições semelhantes, ou por um baixo número de estudos de boa qualidade metodológica, quanto no qualitativo, pelas metodologias questionáveis, resultados e conclusões divergentes. Nessa perspectiva, após rever a literatura existente, o objetivo desse estudo é estimar a magnitude da possível associação entre a doença periodontal e o infarto agudo do miocárdio, utilizando-se de metodologia adequada e não utilizada em muito dos estudos anteriores.

## MÉTODOS

Foi conduzido um estudo caso-controle pareado utilizando-se como casos, indivíduos diagnosticados com IAM e dois tipos diferentes de grupos controle. Um grupo foi selecionado entre indivíduos internados do mesmo hospital que os casos (Controle Hospitalar) e outro grupo selecionado entre os vizinhos dos casos (Controle Comunitário).

### *Sujeitos da Pesquisa*

Participou do estudo um total de 621 indivíduos maiores de 40 anos, sendo 207 do **Grupo Caso**, 207 do **Grupo Controle Hospitalar (CH)** e 207 do **Grupo Controle Comunitários (CC)**. Definiu-se como Grupo Caso, todos os indivíduos atendidos, na emergência do Hospital Santa Izabel e do Hospital Ana Nery em Salvador-BA, Brasil, no período de Setembro de 2008 a Abril de 2009, diagnosticados com o primeiro evento de Infarto Agudo do Miocárdio. O **Grupo CH** foi selecionado de indivíduos atendidos nos mesmos hospitais que os casos e no mesmo período, por outras doenças e que não tivessem história de infarto prévio. O **Grupo CC** foi constituído com controles



comunitários com o intuito de minimizar possíveis vieses de seleção clássicos, a exemplo do viés de Berkson<sup>63</sup>. Esses controles comunitários foram recrutados por entre vizinhos dos casos. A partir da identificação de cada caso, era feita uma visita a sua residência para selecionar um vizinho, o mais próximo possível para parear com ele, que fosse do mesmo sexo e com idade de cinco anos a mais ou a menos que o caso. Se na casa visitada fosse encontrado mais de um potencial controle, a escolha definitiva do participante foi feita mediante sorteio, dentre os que concordavam em participar do estudo. Destaca-se, ainda, que para seleção de indivíduos, fez-se pareamento por sexo e idade em relação aos casos, em ambos os grupos controles. Em seguida, era agendado o dia e hora para que esse controle comunitário fosse transportado por carro, que servia à pesquisa, para os Hospitais Ana Nery ou Santa Izabel para coleta de sangue, sendo orientado a fazer jejum de 12 horas prévio à coleta.

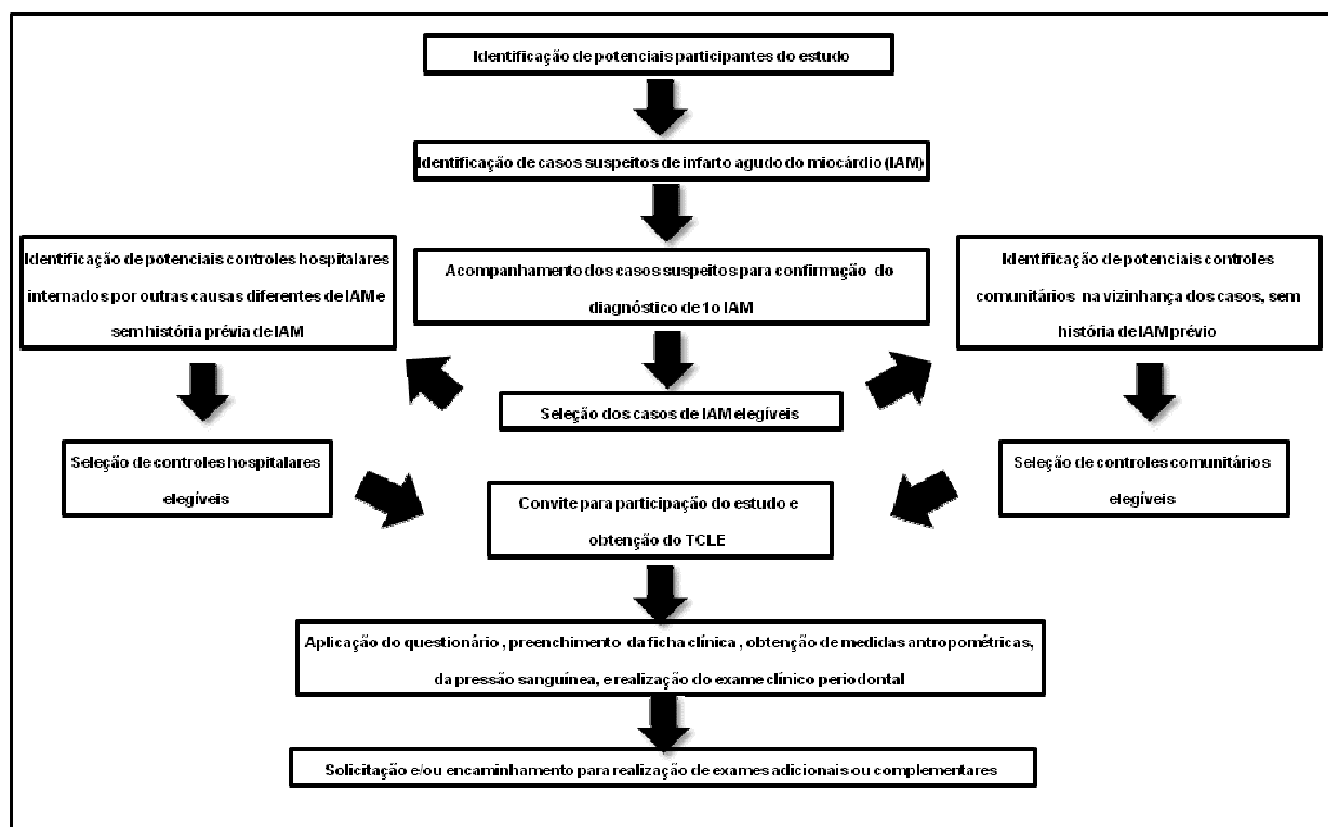


Figura 1 - Fluxograma da seleção e composição da amostra.

### *Critérios de Elegibilidade de Casos e Controles*

Esse estudo incluiu indivíduos com um mínimo de quatro dentes, não gestante, sem diagnóstico de portadores de neoplasia ou HIV-AIDS, que não fizeram uso de

medicação antiinflamatória nos últimos dois meses e não tinham realizado tratamento periodontal prévio nos últimos 6 meses. Foram excluídos do estudo, os indivíduos com infarto prévio, história de revascularização coronária percutânea dentro dos 6 meses precedentes, ou revascularização cirúrgica nos últimos 2 meses<sup>64</sup>.

### ***Cálculo do Tamanho da Amostra***

Para o cálculo do tamanho dessa amostra foi utilizada a frequência esperada de portadores de doença periodontal na base populacional de 24%, tendo em vista a detecção de odds ratio de 2,0 ou mais<sup>65</sup>, com intervalo de confiança a 95% e poder do estudo de 80%. Assim, o número mínimo de indivíduos no **Grupo Caso** (aqueles portadores de IAM) estimado foi da ordem de 189. Respeitando-se a proporção 1:1, o **Grupo Controle** (indivíduos sem história de IAM) também deveria ser de pelo menos 189.

### ***Diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio***

O IAM foi diagnosticado nos indivíduos que apresentaram dor anginosa ou presumivelmente anginosa, ou equivalente isquêmico (sudorese intensa, sensação de morte eminente, síncope), e que os exames complementares mostraram elevação de marcadores de necrose cardíaca, com curva da fração MB da creatinina-quinase (CK-MB) e troponina positiva, com ou sem alterações eletrocardiográficas isquêmicas novas ou supostamente novas<sup>64</sup>.

A CK-MB massa eleva-se no sangue entre 3 e 6 horas após o início dos sintomas de infarto do miocárdio, com um pico de elevação entre 16 e 24 horas, normalizando-se entre 48 e 72 horas. Apresenta sensibilidade diagnóstica para identificar o IAM, com capacidade de identificar 50% dos IAM em três horas após o início dos sintomas e de 80% cerca de 6 horas após.

Assim, foi considerada para o diagnóstico do IAM a variação da dinâmica das enzimas marcadoras de necrose cardíaca (CKMB e troponina), e não somente a elevação das mesmas através da curva característica de elevação e queda da CKMB. O exame laboratorial foi conclusivo para se confirmar os possíveis casos com sintomatologia e alterações eletrocardiográficas sugestivas de IAM<sup>64, 66</sup>, reduzindo as chances de falsos positivos no grupo caso. Segundo o protocolo de ambos os hospitais,

a CK-MB massa era seriada na admissão, em 3, 6 e 9 horas. A avaliação da CK-MB foi feita pelo método da eletroforese que utiliza anticorpos monoclonais específicos para essa enzima, sendo que o método de massa utilizado nesse estudo é considerado mais adequado uma vez que apresenta melhor sensibilidade e precisão na avaliação quantitativa desse marcador de necrose cardíaca. De acordo com Gibler et al. <sup>67</sup>, esse método garante uma sensibilidade de 100% e especificidade de 93%, mesmo sem alterações significativas no eletrocardiograma. O valor de CK-MB massa superior a 10 unidades tem sido considerado para o diagnóstico de IAM <sup>68</sup>.

A troponina que aparece mais tardiamente no plasma foi dosada na admissão, e com 3 e 9 horas. Essa enzima apresenta uma sensibilidade de 96,9% e uma especificidade em torno de 94,5%, com um valor preditivo positivo de 47,8% e um valor preditivo negativo de 99,8% para o diagnóstico de IAM. No caso de mais de uma dosagem, o valor mais elevado foi tomado como referência. Dessa forma, só os indivíduos que tiveram a troponina positiva foram incluídos mesmo apresentando curva característica de CK-MB massa <sup>69</sup>.

Por meio da dosagem seriada desses dois marcadores foi concluído o diagnóstico de IAM caracterizado por níveis de CK-MB massa  $\geq 5,0\mu\text{g/ml}$  com variação em curva, e troponina positiva. Sendo a CK-MB deveria exceder o valor referência em duas dosagens sucessivas ou em apenas uma dosagem se excedendo mais que o dobro, e a troponina por sua vez, deveria exceder, ao menos uma vez, o valor de referência nas primeiras 24 horas <sup>70</sup>. As dosagens enzimáticas foram feitas através da técnica de quimioluminescência (DPC - *Diagnostics Products Corporation*, Los Angeles, Califórnia, USA). Elevação anormal da TnI foi considerada acima de  $0,1\mu\text{g/ml}$ , valor definido pelo fabricante como critério diagnóstico de IAM.

A avaliação eletrocardiográfica também foi feita de forma seriada em todos os casos suspeitos. Porém, como o IAM, pode cursar com um eletrocardiograma normal ou inespecífico (sem alterações sugestivas da doença), a elevação das enzimas cardíacas, foi imprescindível e definitiva para esse diagnóstico.

Em relação aos controles, todos foram investigados a partir de questionário para investigação criteriosa da história de IAM prévia, bem como realização de eletrocardiograma, para minimizar a possibilidade de incluir falsos negativos nos seus grupos.

### ***Diagnóstico da Condição Periodontal***

Foram considerados expostos, portadores de periodontite, todos aqueles que apresentaram no mínimo quatro dentes, com um ou mais sítios com profundidade de sondagem  $\geq 4$  mm e perda de inserção clínica  $\geq 3$ mm, além de sangramento à sondagem no mesmo sítio <sup>71</sup>.

### ***Procedimentos de Coleta de Dados***

Para formação dos grupos do estudo, inicialmente, os casos suspeitos de IAM foram identificados e acompanhados para devida confirmação diagnóstica. Em tempo, eram identificados os potenciais controles hospitalares e comunitários. Em seguida, foi selecionado um total de 208 casos, sendo que um deles foi excluído após a entrevista por ser portador de HIV-AIDS, 207 controles hospitalares e 207 controles comunitários elegíveis, os quais eram convidados a participar da pesquisa.

A adesão dos participantes era certificada através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Posteriormente, eram solicitados os seguintes exames complementares, realizados segundo rotina de atendimento dos hospitais, a partir da coleta de amostras de sangue para exames laboratoriais, com jejum presumível de 12 horas: hemograma completo, glicemia, triglicérides, colesterol total, uréia, creatinina e proteína C reativa. Os níveis plasmáticos de glicose, triglicérides, colesterol total e sua fração HDL e LDL foram determinados por meio de ensaios enzimáticos colorimétricos (reagentes da *Boehringer Mannheim Diagnostics*, Mannheim, Alemanha).

As informações provenientes desses exames complementares foram registradas em uma ficha clínica elaborada para essa pesquisa. Da mesma forma, foram registrados o índice de massa corporal (IMC) e a relação cintura-quadril (RCQ), obtidos após pesar e medir cada um dos participantes de forma padronizada. Foram ainda feitos eletrocardiograma de repouso e medida da pressão sangüínea, e respectivos registros.

Todos os participantes responderam a um questionário, para avaliação da condição sócio-econômica, cuidados de saúde e hábitos de vida e de higiene bucal, além das características demográficas. Foi investigado por meio de perguntas a exposição atual e/ou passada de hábito de fumar e o consumo de álcool, e caso positivo, sua frequência e duração também foram argüídas.

Casos e controles foram submetidos a um exame clínico periodontal completo, realizado por um único cirurgião-dentista previamente treinado por um especialista em periodontia, utilizando-se de espelho bucal e sonda milimetrada do tipo Williams (HU-

FRIEDY, EUA), sem cegamento. No treinamento, a concordância intraexaminador do diagnóstico da periodontite foi calculada mediante o índice Kappa, atingindo a marca 0,799. Através desse exame, foram obtidas as medidas referentes aos descritores clínicos para a DP (exposição principal): profundidade de sondagem, recessão gengival, sangramento à sondagem, nível de inserção clínica e índice de placa visível. A partir desse exame, realizado em seis sítios por dente (mésio-vestibular, mésio-lingual, disto-vestibular, disto-lingual, médio-vestibular e médio-lingual), os casos e controles foram diagnosticados como portadores ou não de periodontite <sup>71</sup>.

O projeto dessa pesquisa foi submetido à apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana-BA (Protocolo N° 025/2004).

### ***Procedimentos de Análise de Dados***

A partir da amostra levantada foram desenhados dois estudos caso controle. O primeiro considerou Caso versus Controle Hospitalar (CH) e o segundo Caso versus Controle Comunitário (CC). Uma vez que o delineamento foi feito com pareamento de variáveis, o modelo de regressão logística condicional se fez necessário <sup>7</sup>.

Inicialmente, para cada um desses desenhos, foram realizadas análises descritivas da variável independente principal (DP) e das co-variáveis consideradas: idade, gênero, local de residência, nível de escolaridade, ocupação atual e anterior, prática de exercícios físicos, hábito de fumar, uso de drogas, uso de bebidas alcoólicas, higiene bucal, quantidade de escovação de dentes por dia, limpeza interdentária, renda familiar, número de pessoas que residem no domicílio, estado civil, número de filhos e uso de água encanada, hipertensão arterial sistêmica (HAS), acompanhamento médico da hipertensão, visita ao dentista, presença de doença renal, presença de doença pulmonar, presença de diabetes, problemas cardiovasculares, presença de angina ou infarto, uso de medicação anti-hipertensiva, uso de antibióticos, tratamento periodontal prévio.

No segundo passo, realizaram-se análises bivariadas, mediante o teste Qui-quadrado e utilizando o modelo de regressão logístico condicional, para selecionar entre o elenco de variáveis independentes levantadas daquelas que poderiam estar potencialmente associadas com o desfecho IAM.

Após os procedimentos estatísticos descritos acima, partiu-se para a análise multivariada para a Composição A e Composição B a fim de obter a estimativa da

medida de associação ajustada pelos potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito. Desta forma, foram inicialmente investigados nos modelo multivariados tanto os potenciais modificadores de efeito quanto os potenciais fatores de confusão mediante a aplicação do modelo logístico condicional. Neste passo foram estudadas todas aquelas variáveis pré-selecionados por meio da análise bivariada e/ou por critérios teóricos.

A investigação de variáveis modificadoras de efeito foi realizada com a inclusão de termos produtos no modelo de regressão completo (com todas as variáveis previamente identificadas na análise bivariada), utilizando-se para teste a razão de Máxima Verossimilhança ( $p < 0,05$ ). Após observação de que não houve modificação de efeito, foram empregados procedimentos para avaliação de confundimento empregando-se o mesmo modelo completo. Neste passo, foram consideradas confundidoras da associação principal (DP versus IAM) aquelas co-variáveis 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, bem como aqueles considerados como confundidores clássicos da associação entre DP e IAM<sup>73 74</sup>.

Desta forma, um modelo final para a associação principal para cada um das composições (A e B) foi obtido, ajustados para as co-variáveis confundidoras. Utilizou-se para todos os procedimentos analíticos o software STATA versão 10.0 (Lakeway Drive, Texas, 2007).

## RESULTADOS

Observa-se na Tabela 01 que casos e controles se apresentaram relativamente homogêneos no que se refere a idade (58,5 a 59,7 anos) de sexo, estado civil, renda e nível de escolaridade. Com relação às condições de saúde prévia, os casos reportaram maior frequência de hipertensão em relação ao grupo CC (72,9% vs 45,4%,  $p < 0,001$ ) bem como ao grupo CH (72,9% vs 45,9 %  $p < 0,001$ ). Maior percentual de diabéticos foi encontrado nos grupos caso e CH (31,4% vs 36,2%;  $p < 0,001$ ) em relação ao grupo CC (31,4% vs 17,9%;  $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa com relação a IMC e hábito de fumar entre os grupos, e em relação à atividade física, os controles comunitários relataram maior frequência do que os casos (33,3% vs 38,2%;  $p < 0,001$ ), o que não foi observado em relação aos controle hospitalares. Ressalta-se que uma predominância de sedentários foi observada em todos os grupos (C:66,7%; CC:60,4%;

CC:66,7%). A DP foi observada em quase 30% dos casos, mas em apenas 21,3% dos controles comunitários ( $p=0,07$ ) e 18,45% dos controles hospitalares ( $p=0,011$ ).

Quanto aos parâmetros clínicos e laboratoriais (Tabela 02), não foram observadas diferenças entre casos e controles apenas nos níveis de colesterol total. Por outro lado, esta diferença foi significativamente evidente nos níveis anormais de LDL (C:26,1% vs CC:12,7 vs CH:17,4%), triglicerídeos (C:32,4% vs CC:11,1%; vs CC: 11,6%) e glicemia (C:57,5% vs CC:14,6% vs CH:18,4%), sendo estes níveis sempre mais altos nos casos. Com relação ao HDL, os casos tiveram níveis mais altos que os controles hospitalares (C:79,6% vs CH:75,2%;  $p=0,045$ ), mas não que os controles comunitários (C:77,3% vs CC:74,9%;  $p=0,256$ ).

Em relação aos parâmetros clínicos periodontais, os casos portadores de DP apresentaram piores condições que os casos sem DP, tanto em relação ao percentual de sítios com SS quanto à média de NIC e PS (TABELA 03).

Na análise de associação bruta, verificou-se que, entre os indivíduos portadores da DP a chance de apresentar IAM foi maior que entre aqueles sem DP, tanto para o CC ( $OR_{bruta}= 1,57$ ; IC 95% [0.98 2.52],  $p=0.062$ ) quanto para o CH ( $OR_{bruta}=1.73$ ; IC 95% [1.10 2.72],  $p=0.016$ ). Nenhum efeito de interação foi observado, porém foram confirmados como potenciais confundidores: o hábito de fumar, nível de escolaridade, ocupação, diabetes e HDL-colesterol. Após o ajuste para essas variáveis, a DP mostrou um efeito independente para IAM, tanto em comparação ao grupo CC ( $OR_{ajustada}=1,89$ ; IC 95% [1.11-3.24],  $p=0.018$ ), quanto ao grupo CH ( $OR_{ajustada}=1.92$ ; IC 95% [1.13 - 3.23]),  $p=0.015$ ). Assim, após o modelo final, observou-se que entre os indivíduos portadores de DP a chance de se ter a referida doença cardiovascular foi cerca de quase duas vezes maior do que entre os indivíduos sem DP e, ainda, as diferenças encontradas foram estatisticamente significantes (Tabelas 04 e 05).

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram uma forte e estatisticamente significativa associação entre ocorrência de DP e IAM, independente do grupo controle considerado, seja hospitalar ou comunitário em ambas as composições (CC e CH). Ademais, corroboram vários outros estudos realizados, os quais sugerem que a presença de DP pode estar associada com eventos cardiovasculares<sup>12-16, 34, 38, 48, 50, 75-78</sup>. Alguns estudos têm investigado especificamente o possível efeito da DP na ocorrência do IAM<sup>15, 53, 79,</sup>

<sup>80-83</sup>, com resultados favoráveis à associação, em sua maioria. Estes achados diferem de outros autores que investigaram esta associação <sup>31, 54-56, 81</sup>.

A despeito dos vários mecanismos atribuídos à associação, ainda não se comprovou o real papel das infecções periodontais uma vez que a interpretação de dados epidemiológicos da DP é difícil, devido em grande parte às diferentes abordagens metodológicas <sup>90</sup>, com destaque a algumas questões como, as medidas de exposição e desfecho, variáveis interferentes, dentre outros aspectos. Por exemplo, um ponto importante a ser considerado, é que a exposição da DP foi medida de forma mais rigorosa, com possibilidade grande de atenuação dessa medida de associação, devido sua alta especificidade, que certamente pode ter incorrido em alguma redução da sensibilidade.

A DP transforma a mucosa oral peridental em uma extensa área de acesso facilitado à penetração de microrganismos <sup>49, 85</sup>, como lesão da parede dos vasos <sup>86, 87</sup>, o que torna a gravidade e extensão da DP fatores importantes a considerar, na medida da exposição <sup>88, 20</sup>. Destaca-se que o critério utilizado se presta à avaliação de dose-resposta, o que tem sido ressaltado como parâmetro importante em vários outros estudos. Além disso, esse critério atende às tendências mais atuais de utilização de exames periodontais completos em pesquisas, para que se possa capturar todo o possível efeito da DP em outras condições como o caso do IAM. Exames os exames parciais subestimam a magnitude e/ou a presença da DP, aumentando a chance de diagnósticos falso-negativos <sup>12, 34, 38, 50, 56, 89</sup>.

Da mesma forma esses exames parciais não têm poder de detectar a variabilidade da prevalência da DP, haja vista, por exemplo, que a periodontite de início precoce é rara em todas as populações, mas no adulto a doença tem uma alta prevalência, afetando cerca de 10 a 15% da população mais idosa, com variações por raça e região geográfica<sup>90</sup>. Assim, essas, diferenças, quando de fato existirem, podendo gerar estimativas mais atenuadas, especialmente nos grupos em que a prevalência da doença seja baixa.

È importante também destacar que os exames odontológicos de todos os participantes desse estudo, foram realizados por um único cirurgião-dentista, devidamente treinado para esse fim. Para testar discrepâncias intra-examinador, 20 exames foram repetidos e comparados, e diferenças significantes não foram detectadas. Foram empregados critérios baseados nos descritores clínicos profundidade de



sondagem e perda de inserção clínica associados ao sangramento a sondagem <sup>71</sup>, em 6 sítios em todas as unidades dentárias presentes.

Quanto à medida de desfecho, os estudos têm utilizado também critérios variados para identificar os IAM. No entanto o desfecho a ser estudado, deve estar atrelado à fundamentação biológica pela qual a DP influenciaria nas DCV. Por exemplo, se o objetivo é testar o efeito da DP na ocorrência de desfechos agudos, casos prevalentes devem ser evitados para que se possa garantir minimamente a temporalidade da causa-efeito, e desfechos agudos deveriam ser especificamente estudados. Muitos autores têm estudado o efeito sistêmico da DP em DCV de um modo genérico, não atentando para esse fato, o que traz dificuldade nas comparações entre os estudos e na possível identificação dos elos entre as mesmas e a DP. Nesse contexto, o desfecho selecionado nesse estudo foi o primeiro evento de IAM, e a DP foi medida no intervalo de até 05 dias da ocorrência do mesmo. Eventos subseqüentes são muito influenciados pelo(s) anterior (es) o que dificultaria o isolamento do efeito da DP nessas condições, que segundo a literatura tem associação moderada com o IAM e/ou outras DCV (OR<2).

Além disso, um diagnóstico preciso e padronizado também foi feito para a determinação do desfecho (IAM). Optou-se também por só incluir casos incidentes para garantir a temporalidade da exposição em relação ao efeito estudado, reforçando a possibilidade de efeito causal da DP no IAM, além de minimizar possível viés de recordação de exposições passadas que possam ter influenciado no desfecho ou na exposição principal.

Outro cuidado nesse estudo foi com os critérios de inclusão de casos e controles. Para os primeiros, se utilizou a variação da dinâmica das enzimas marcadoras de necrose cardíaca, considerando não só a elevação das mesmas (CKMB e troponina), como a verificação da curva de CKMB que ocorre anteriormente a curva de troponina. Porém, só aqueles que mesmo apresentando tal curva tiveram a troponina positiva foram incluídos. Dessa forma, o exame laboratorial foi conclusivo para se confirmar os possíveis casos com sintomatologia e alterações eletrocardiográficas sugestivas de IAM <sup>54</sup>, reduzindo as chances de falsos positivos no grupo caso. Em relação aos controles, todos foram investigados a partir de questionário para investigação criteriosa da história de IAM prévia, bem como realização de eletrocardiograma, para afastar a possibilidade de incluir falsos negativos, por minimizar a possibilidade de vieses de seleção e classificação, a despeito da possibilidade de normalização da onda Q pós infarto. Isso certamente deva ter contribuído muito para validade desse estudo. Nos estudos caso-

controle previamente realizados, pouca menção é feita aos critérios adotados para a medida do IAM, o que fragiliza suas possíveis interpretações e aceitação dos resultados.

A despeito dos vários mecanismos atribuídos a associação, ainda não se comprovou o real papel das infecções periodontais em desfechos cardiovasculares uma vez que a interpretação de dados epidemiológicos da DP tem se mostrado difícil, devido em grande parte às diferentes abordagens metodológicas<sup>90</sup>. Ressalta-se também que têm sido encontrados resultados divergentes, atribuídos principalmente a efeito de confundimento, que pode ocorrer invariavelmente quando o efeito é estimado a partir de dados não experimentais<sup>73</sup>. Caso não sejam considerados no planejamento, execução e análise de estudos, os resultados podem se apresentar enviesados<sup>91</sup>, e geralmente questionáveis e conflitantes. A quantidade de viés introduzido por um confundidor depende da força da associação bem como da prevalência dessa variável confundidora na população do estudo<sup>92</sup>. Como a medida de associação (OR) entre DP e IAM, ambas muito frequentes, é moderada, e os confundidores são vários e relevantes<sup>93</sup>, a possibilidade de confundimento residual deve sempre ser considerada<sup>84</sup>. Salienta-se que foi considerada nessa pesquisa, a possível contribuição de potenciais confundidores, tais como hábito de fumar, consumo de álcool, obesidade, condição sócio-econômica, acesso a serviços de saúde, idade, sexo, cor/raça e diabetes<sup>31-37, 94-96</sup>, a partir de pressupostos teóricos de suas bases biológicas e relações com o desfecho e outras variáveis<sup>97,98</sup>. Porém somente as covariáveis hábito de fumar, nível de escolaridade, ocupação, diabetes e níveis de colesterol HDL foram mantidas no modelo final, por evidências empíricas e/ou teóricas, além as variáveis de pareamento, sexo, idade e, para o grupo controle comunitário, o local de residência.

No grupo estudado, o hábito de fumar se apresentou mais freqüente nos casos, porém esses resultados não foram significantes. Destaca-se que mesmo ao se considerar a exposição passada ao fumo, esses valores permaneceram semelhantes. No entanto essa a exposição ao fumo pode não ter sido devidamente mensurada em sua quantidade, o que pode ter induzido alguma atenuação na medida desse confundidor (viés de memória) Um melhor perfil lipídico e glicêmico foi observado entre os casos, provavelmente devido a maior atenção a saúde e maior auto cuidado decorrente de suas condições clínicas, haja vista que nesse grupo predominaram hipertensos e diabéticos, o que pode ter contribuído para essas diferenças.

É sabido que níveis elevados de lipídios, ou frações são fatores de risco para DCV, bem como que as infecções podem influenciar os níveis de lipoproteínas, como uma

parte da reação de fase aguda, de maneira que possa favorecer a aterogênese e o IAM<sup>99</sup>. Recentemente, têm sido demonstrados efeitos da DP, diretos ou indiretos, na elevação dos níveis de colesterol LDL<sup>100-104</sup>. Assim os níveis lipídicos impescidem de ser avaliados como potenciais confundidores da associação entre DP e IAM. Contudo deve-se estar atento ao fato de não ajustar por potenciais confundidores muito relacionados, para evitar o superajustamento. Por isso, na presente investigação, optou-se por manter no modelo final somente um dos componentes do perfil lipídico como variável de ajuste, no caso o colesterol HDL. Sua escolha se baseou no fato de que a sua baixa concentração plasmática tem sido apontada como um dos mais fortes fatores de risco independentes para a doença aterosclerótica coronariana, considerada que importante causadora do IAM<sup>105</sup>, podendo aumentar em até três vezes o risco cardiovascular.

Ainda com objetivo de evitar o superajustamento, foi garantida uma proporção mínima de 20 casos para cada variável independente<sup>106</sup>, na análise de todas as composições do estudo, com um modelo final ajustado por cinco variáveis: hábito de fumar, nível de escolaridade, ocupação atual, colesterol HDL, diabetes e IMC. Com o mesmo objetivo, a renda não foi incluída no modelo final por apresentar colinearidade com escolaridade e ocupação, incorrendo no risco de superajustar a OR<sup>107</sup>. Ressalta-se que, além disso, uma grande homogeneidade em relação a essa variável foi observada nos grupos, e sua inclusão além de não ser pertinente por colinearidade, provavelmente contribuiria evitar uma saturação muito grande do modelo em relação ao tamanho da amostra utilizada.

Quanto ao hábito de fumar, em estudos prévios já foi observado o desaparecimento da associação entre DP e desfechos cardiovasculares após seu ajuste, o que sugere a necessidade de rigor em relação à medida desse confundidor<sup>16,77</sup>. No caso de se utilizar medidas de fumo auto-referidas, confundimento residual é sempre possível<sup>108,109</sup>, independente da acurácia da medida e processo de modelagem<sup>110,111</sup>.

Uma alternativa para o tratamento desse variável seria no delineamento, por restrição da população de estudo só a não fumantes. Porém, nesse caso os resultados não poderiam ser generalizados para os fumantes. E como o uso de biomarcadores, tem se mostrado adequados para avaliar história de hábito de fumar em estudos epidemiológicos de associação entre DP e DCV,<sup>112</sup> a auto-referência foi utilizada para investigação dessa variável o que pode ter ocasionado algum confundimento residual na medida de associação encontrada.

Por outro lado, em populações que incluem muitos idosos, além do declínio do uso de fumo deve se considerar que o aumento da mortalidade entre fumantes contribui para uma maior proporção de ex-fumantes (ARNETT, 1998). Isso pode justificar as taxas reduzidas de hábito de fumar no grupo estudado (< 39 anos).

Em relação a idade, a prevalência da periodontite aumenta entre indivíduos mais velhos, entre 55 a 65 anos de idade <sup>6, 113</sup>, embora a associação com IAM tenha se mostrado maior em indivíduos mais jovens em estudos anteriores <sup>16, 32, 50</sup>. Dessa forma, ao se incluir no presente estudo somente indivíduos com 40 anos ou mais, e parear por idade, o efeito da DP na ocorrência do IAM pode ter sido atenuado por não se ter incluídos indivíduos mais jovens.

Outra condição considerada para esse grupo foi a obesidade, por tratar-se um fator de risco importante para o IAM e para DP <sup>115</sup>, bem como o sedentarismo. O excesso de peso foi avaliado pelo IMC, calculado para avaliar a obesidade geral, com objetivo de verificar o efeito do peso na associação entre DP e DCV, bem como a RCQ para revelar a presença ou não de obesidade central. Porém, no modelo final nenhuma delas foi mantida no modelo final, apesar de ter uma frequência mais elevada nos portadores de IAM, uma vez que não foram confirmadas como confundidoras da associação, na análise de regressão logística.

Como estratégia preventiva de potencial efeito de confusão no desenho e operacionalização do estudo, foi feito pareamento por sexo e idade e local de residência (para controle comunitários), e restrição dos participantes a maiores de 39 anos, e conseqüentemente foi necessária que a análise de regressão fosse do tipo condicional para respeitar esse pareamento, mesmo sabendo-se *a priori* que tal procedimento traz uma atenuação na medida de associação. É possível então que o efeito da DP no IAM seja de maior magnitude que o encontrado, nos indivíduos estudados.

Ainda que os resultados encontrados nesse estudo estejam sujeitos às limitações inerentes do desenho caso-controle, merece destaque a forma utilizada na seleção de múltiplos controles (base populacional e hospitalar), indicado para evitar ou minimizar o viés de seleção, já que favorece a formação de grupos com características mais homogêneas <sup>97, 116</sup>. Destaca-se que um grupo de comparação com vizinhos dos casos foi composto na tentativa de homogeneizar o mais possível características medidas ou não na amostra, que pudessem enviesar a OR, com direção indeterminada.

Diante dos avanços alcançados e das limitações inerentes ao método empregado neste estudo e plausível concluir que no grupo estudado a exposição DP aumentou a

chance de ocorrência do IAM, independentemente de outros fatores. Isso reforça a necessidade de mais estudos que melhor esclareçam os mecanismos causais dessa associação.

## REFERÊNCIAS

- 1 EMINGIL, G, BUBUNELI, E, ALIYEV, A, AKILLI, A, ATILLA, G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction **Periodontol**, 2000; 71(12):182-186.
- 2 FONG, IW. Emerging relations between infections diseases and coronary artery and atherosclerosis. **CMAJ**, 2000; 163:49-56.
- 3 DORN, BR, DUNN, WA, PROGULSKE-FOX Jr, A. An invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. **Infect Immun**, 1999; 67:5792-5798.
- 4 ROSS, R. Mechanisms of disease: Atherosclerosis- an inflammatory disease. **N Engl J Med**, 1999; 340(2): 115-126.
- 5 BECK, JD. Epidemiology of peridontal disease in older adults. In: Ellen RP (ed.). Periodontal care in older adults, Toronto: Canadian Scholars Press Inc.; 1992 p.9-35, 1992.
- 6 BROW, LJ, BRUNELLE, JA, KINGMAN, A. Periodontal status in the UNITED states, 1988-1991: Prevalence and demographic variation. **J Dent Res**, 1996; 75:672-75.
- 7 DOUGLAS, CW, JETE, AAM., FOX, CH, TENNSTEDT, SL, et al. Oral healthy status of the elderly in New England **J Gerontol**, 1993; 48(2):39-46.
- 8 SUSIN, C, HASS, A, HAUGEJORDEN, O, ALBANDAR, JM. Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: effect of demographic, behavioral, and enviromental risk indicators. **J Periodontol**, 2004; 75:1033-1041.
- 9 MUMGHAMBA, EGS, MARKKANEN, HA, HONKALA, E. Initial study of periodontal diseases in Ilala. Tanzania. **J Clin Periodontol**, 1995; 22:343- 345.
- 10 GROSSI, SG, ZAMBON, JJ, HO, AW, KOCH, G, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. **J Periodontol**, 1994; 65(3):260-7.
- 11 JETTE, AM, FELMAN, HA, TENNSTEDT, SL. Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. **Am J Public Health**, 1993; 83(9):271-276.
- 12 BECK, JD. Periodontal disease and cardiovascular disease. **J Periodontol**, 1996; 67:1123.

13 RENVERT, S, PETTERSSON, T, OHLSSON, O, PERSSON, GR. Bacterial Profile and Burden of Periodontal Infection in Subjects with a Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. **J Periodontol**, 2006; 77(7):110-119.

14 DESVARIEUX, M, DEMMER, RT, RUNDEK, T, BODEN-ALBALA B, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). **Circulation**, 2005; 111(5):576-82.

15 CUETO, A, MESA, F, BRAVO, M, OCAÑA-RIOLA, R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. **J Periodont Res**, 2005; 40:36-42.

16 GENCO, R, CHADDA, S, GROSSI, S, DUNFORD, R, et al. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a Native American population. **J Dent Res**, 1997; 76:408.

17 CRUZ, SS, COSTA, MCN, GOMES-FILHO, IS, REZENDE, et al. Contribution of periodontal disease in pregnant women as a risk factor for low birth weight **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, 2009; 37(6):527-533.

18 JEFFCOAT, MK, GEURS, NC, REDDY, MS, GOLDENBERG, RL, et al. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. **J Am Dent Assoc**, 2001; 132(7): 875-880.

19 LOURO, PM, FIORI, HH, LOURO FILHO, P, STEIBEL, J, FIORI, RM. Doença periodontal na gravidez e baixo peso ao nascer. **J Pediatr**, 2001; 77(1): 23-28.

20 LOPEZ, NJ, SMITH, PC, GUTIERREZ, J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. **J Periodontol**, 2002; 73:911-924.

21 OFFENBACHER, S, JARED, HL, O'REILLY, PG, WELLS, SR, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. **Ann Periodontol**, 1998; 3(1):233-250.

22 NAUGLE, K, DARBY, ML, BAUNAM, DB, LINEBERGER, T, POWERS, R. The oral health status of individuals on renal dialysis. **Ann Periodontol**, 1998; 3:219-223.

23 SILVA, NAS. Saúde vascular na era tecnológica. **Arq Bras Cardiol**, 2004; 83(6): 453-455.

24 LOTUFO, PA. Epidemiologia das doenças cardíacas no Brasil: histórico, situação atual e proposta de modelo teórico. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, 1996; 6(5): 541-547.

25 POLANCZYK, CA. Fatores de risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos. **Arq Bras Cardiol**, 2005, 84(3): 199-201.

- 26 BENNETT, JC, PLUM, F. Cecil- Tratado de Medicina Interna, 20.ed. v.1. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1997.
- 27 ROBBINS, SL, COTRAN, RS, KUMAR, V. Fundamentos de Robbins: Patologia Estrutural e Funcional. Guanabara Koogan, 6. ed, 605 p, 1995.
- 28 KINANE, D, BOUCHARD, P. Group E of European Workshop on Periodontology. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. **J Clin Periodontol**, 2008; 35(8):333-7.
- 29 LEINONEN, M, SAIKKU, P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. **Lancet Infect Dis**, 2002; 2(1):11-7.
- 30 KANH, S, GARCIA, CH, GALAN JÚNIOR, J, NAMEM, FM, et al. Avaliação da existência de controle de infecção oral nos pacientes internados em hospitais do estado do Rio de Janeiro **Ciênc. Saúde Coletiva**, 2008; 13(6):1825-1831.
- 31 NIBALI, L, D'AIUTO, F, GRIFFITHS, G, PATEL, K, SUVAN, J, TONETTI, MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: A case-control study. **J Clin Periodontol**, 2007; 34(11):931-937.
- 32 MATILLA, KJ, VALTONEN, VV, NIEMINEN, M, HATTUNEN, JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. **Clin Infect Dis**, 1995; 20:588-92.
- 33 VALTONEY, VV. Infection as a risk factor for infections in patients with acute myocardial infarction. **J Inten Med**, 1989; 225: 293-296.
- 34 DESTEFANO, F, ANDA, RF, KAHN, HS, WILLIAMSON, DF, RUSSEL CM. Dental disease and risk os coronary heart disease and mortality. **BMJ**, 1993; 306: 688-691.
- 35 PAGE, RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. **Annals of Periodontology**, 1998; 3:108-120.
- 36 GENCO, RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. **J Periodontol**, 1996; 67:1041-1049.
- 37 OLIVER, RC, BROW, LJ, LÖE, H. Variations in the prevalence and extent of periodontitis. **J Am Dent Assoc**, 1991; 122:43-48.
- 38 MONTEBUGNOLI, L, SERVIDIO, D, MIATON, RA, PRATI, C, TRICOCI, P, MELOONI, C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors, **J Clin Periodontol**, 2004; 31:25-9.
- 39 CHUN, YH, CHUN, KR, OLGUIN, D, WANG, HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. **J Periodontal Res**, 2005; 40(1):87-95.

- 40 JIMÉNEZ-BEATO, G, MACHUCA- PORTILLO, G. Heart a periodontal disease: does evidence existed of association? **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, 2005; 10:215-220.
- 41 D'AIUTO, F, PARKAR, M, ANDREOU, G, SUVAN, J, BRETT, PM, READY, R, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. **J Dent Res**, 2004; 83(2):156-60.
- 42 JANKET, SJ, QVARNSTROM, M, MEURMAN, JH, BAIRD, A. E. et al. Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. **Circulation**, 2003; 109: 1095-1100.
- 43 WU, TM, TREVISAN, RJ, GENCO, JP, DORN, KL. et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. **Arch Intern Med**, 2000; 160:2749-2755.
- 44 MORRISON, HI, ELLISON, LF, TAYLOR, GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. **J Cardiovasc Risk**, 1999; 6:7-11.
- 45 GENCO, RJ, WU, TJ, GROSSI, S, FALKNER, K, ZAMBON, JJ, TREVISAN, M. Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: A case control study. **J Dent Res**, 1999; 78:457.
- 46 LOESCHE, WJ, SCHORK, A, TERPENNING, M, SCHORK, T, LOESCHE, WJ. The relationship between dental disease and cerebral vascular accident in elderly U. S. veterans. **Ann Periodontol**, 1998; 3:161-174.
- 47 GRAU, AJ, BUGGLE, F, ZIEGLER, C, WOLFGANG SCHWARZ, W, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. **Stroke**, 1997; 28:1724-1729.
- 48 JOSHIPURA, KJ, RIMM, EB, DOUGLASS, CW, TRICHOPOULOS, D, ASCHERIO, A. & WILLETT, WC. Poor oral health and coronary heart disease. **Journal of Dental Research**, 1996; 75:1631-1636.
- 49 KWEIDER, M, LOWE, GD, MURRAY, GD, KINANE, DF, MCGOWAN, DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? **Scott Med J** 1993; 38:73-74
- 50 MATILLA, KJ. Dental infections as a risk factor acute myocardial infarction. **Eur Heart J**, 1993; 14: 51-3.
- 51 MATTILA, KJ, NEIMINEN, MS, VALTONEN, V, RASI, V, et al. Association between dental health and myocardial infarction. **British Medical Journal**, 1989; 298:779-781.
- 52 HOLM-PEDERSEN, P, AVLUND, K, MORSE, DE, STOLTZE, K, et al. Dental caries, periodontal disease, and cardiac arrhythmias in community-dwelling older persons aged 80 and older: is there a link? **J Am Geriatr Soc**, 2005; 53(3):430-7.



- 53 PERSSON, GR, OHLSSON, O, PETTERSSON, T, RENVERT, S. Chronic periodontitis, a significant predictor of acute myocardial infarction. **Eur Heart J**, 2003; 24: 2108-2115.
- 54 HOWELL, TH, RIDKER, PM, AJANI. UA, HENNEKENS, CH, CHRISTEN, WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. **J Am Coll Cardiol**, 2001; 37: 445–450.
- 55 MATTILA, KJ, ASIKAINEN, S, WOLF, J, JOUSIMIES-SOMER, H, VALTONEN, V, NIEMINEN, M. Age, dental infections, and coronary heart disease. **J Dent Res**, 2000; 79: 756–760.
- 56 HUJOEL, PP, DRANGSHOLT, M, SPIEKERMAN, C, DEROUEN, TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. **JAMA**, 2000; 284:1406-1410.
- 57 CRUZ-CUNHA, J, NADANOVSKY, P. Doenças periodontais causam doenças cardiovasculares? Análise das evidências epidemiológicas **Cad. Saúde Pública**, 2003; 19(2):357-368.
- 58 CRONIN, A. Periodontal disease is a risk marker for coronary heart disease? **Evid Based Dent**, 2009; 10(1): 22.
- 59 BLAIZOT, A, VERGNES, JN, NUWWAREH, S, AMAR, J, SIXOU, M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. **Int Dent J**, 2009; 59(4):197-209.
- 60 HUMPHREY, LL, FU, R, BUCKLEY. DI, FREEMAN, M, HELFAND, M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. **J Gen Intern Med**, 2008; 23:2079-2086.
- 61 BAHEKAR, AA, SINGH, S, SAHA, S, MOLNAR, J, ARORA, R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. **Am Heart J**, 2007; 154:830–837.
- 62 JANKET, SJ, BAIRD, AE, CHUANG, SK, JONES, JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 2003; 95(5):559-69.
- 63 FEINSTEIN, AR. The epidemiologic TROHOC, the ablative risk ratio, and 'retrospective' research. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, 1973; 14:291-307.
- 64 CANNON, CP, WEINTRAUB, WS, DEMOPOULOS, LA, VICARI, R, et al - TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein Iib/IIIa inhibitor tirofiban. **N Engl J Med** 2001; 344(25):1879-87.

65 DORFER, CE, KAISER, C, ZIEGLER, C, LICHY, C, BUGLE, F, LUTZ, R, GIERICH, M, JORSS, D, PREUSCH, M, BULTMANN, S. & GRAU, AJ, Periodontitis as risk factor for cerebral ischemia. A case-control study. **Journal of Dental Research**, 2000; 79:427.

66 SBC - III Diretriz sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. **Arq Bras Cardiol**. 2004; 83: 1-86.

67 GIBLER, WB, YOUNG, GP, HEDGES, JR, et al. Acute myocardial infarction in chest pain patients with no diagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. **Ann Emerg Méd**, 1992; 21:504-12.

68 GAMASKY, R. Marcadores de Necrose Cardíaca. **Rev SOCERJ**, 1999; XII(1).

69 NEWBY, K, CHRISTENSON, R, OHMAN, M. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes (GUSTO IIA) **Circulation**, 1988; 98: 1853-1859.

70 ALPERT, JS, THYGESEN, K, ANTMAN, E, BASSAND, JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol**, 2000; 36(3): 959-69.

71 GOMES-FILHO, IS, CRUZ, SS, REZENDE, EJC, TELES, CAS, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. **J Clin Periodontol**, 2007; 34(11):957-63.

72 SCHLESSMAN, JJ. Case-control studies-design conduct and analysis. New York, Oxford, University Press, 1982.

73 GREENLAND, S, MORGENSTERN, H. Confounding in health research. **Ann Rev Public Health**, 2001; 22,189-212.

74 MORAES, SA. Metodologia caso-controle em epidemiologia de doenças cardiovasculares. II-Análise de dados. **Rev Saúde Pública**, 1998; 32(1): 82-8.

75 GOTSMAN, I, LOTAN, C, SOSKOLNE, WA, RASSOVSKY, S. et al. Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronary syndrome. **J Periodontol**, 2007; 78(5):849-58.

76 GARCIA, M, MACNAMARA, P, GORDON, T, KANNEL, W. Sixteen year follow up study. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. **Diabetes**, 1976; 23: 105-11.

77 BECK, JD, OFFENBACHER, S, WILLIAMS, R, GIBBS, P, GARCIA, R. Periodontitis: A risk factor for coronary heart disease? **Ann Periodontol**, 1998; 3:127-141.

78 EMRICH, LJ, SHLOSSMAN, M, GENCO, RJ. Periodontal disease in non-insuline dependente diabetes mellitus. **J Periodontol**, 1991; 62:123-131.

- 79 RECH, RL, NURKIN, N, CRUZ, I, SOSTIZZO, F, et al. Associação entre doença periodontal e síndrome coronariana aguda **Arq Bras Cardiol**, 2007; 88(2): 2007.
- 80 ANDRIANKAJA, OM, GENCO, RJ, DORN, J, DMOCHOWSKI, J, et al. The use of different measurements and definitions of periodontal disease in the study of the association between periodontal disease and risk of myocardial infarction. **J Periodontol**, 2006; 77(6):1067-73.
- 81 HOLMLUND, A, HOLM, G, LIND, L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. **J Periodontol**, 2006; 77:1173-1178.
- 82 RENVERT, S, OHLSSON, O, PERSSON, S, LANG, NP, PERSSON, GR. Analysis of periodontal risk profiles in adults with or without a history of myocardial infarction. **J Clin Periodontol**, 2004; 31(1):19-24.
- 83 ARBES, SJJR, SLADE GD, BECK, JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. **J Dent Res**, 1999; 78(12):777-82.
- 84 BECK, JD, OFFENBACHER, S. Systemic effects of periodontitis: Epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. **J Periodontol**, 2005; 76(11):2089–2100.
- 85 COHEN, DJ, MALAVE, D, GHIDONI, JJ, et al. Role of oral bacterial flora in calcific aortic stenosis: An animal model. **Ann Thorac Surg**, 2004; 77:537-543.
- 86 PUCAR, A, MILASIN, J, LEKOVIC, V, VUKADINOVIC, M, et al. Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. **J Periodontol**, 2007; 78(4): 677-682.
- 87 MÄNTYLÄ, P, STENMAN, PALDANIUS, M, SAIKKU, P. et al. Chlamydia pneumoniae together with collagenase-2 (MMP-8) in periodontal lesions. **Oral Dis**, 2004; 10(1):32-5.
- 88 GEERTS, SO, LEGRAND, V, CHARPENTIER, J, ALBERT, A, ROMPEN, EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. **J Periodontol**, 2004; 75:1274-1280.
- 89 BECK, JD, ELTER, JR, HEISS, G, COUPER, et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, 2001; 21:1816–1822.
- 90 PAPAPANOU, PN. Periodontal diseases: Epidemiology. **Ann Periodontol**, 1996; 1:1-36.
- 91 ROTHMAN, KJ. Epidemiology: An introduction. New York: Oxford University Press, 2002.

- 92 DIETRICH, T, GARCIA, RI. Associations between periodontal disease and systemic disease: evaluating the strength of the evidence. **J Periodontol**, 2005; 76(11):2175-84.
- 93 POOLE, C, ROTHMAN, KJ. Our conscientious objection to the epidemiology wars. **J Epidemiol Community Health**, 1998; 52(10):613-4.
- 94 HYMAN, JJ, WINN, DM, REID, BC. The role of cigarette smoking in the association between periodontal disease and coronary heart disease. **J Periodontol**, 2002; 73(9):988-94.
- 95 HUJOEL, PP, DRANGSHOLT, M, SPIEKERMAN, C, DEROUEN, TA. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: A follow-up study. **J Dent Res**, 2002; 81:186-191.
- 96 BORRELL, LN, BURT, BA, GILLESPIE, BW, LYNCH, JW, NEIGHBORS, H. Race and periodontitis in the US: Beyond black and white. **J Public Health Dent**, 2002; 62:92-101.
- 97 MORAES, SA, SOUZA, JMP. Metodologia caso-controle em epidemiologia de doenças cardiovasculares. I-Delineamento. **Rev Med. Ribeirão Preto**, 1996; 29:460-7.
- 98 MIETTINEN, OS, COOK, EF. Confounding: essence and detection. **Am j. Epidemiol**, 1981; 114; 593-603.
- 99 KURAMITSU, HK, QI, M, KANG, IC, CHEN, W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. **Ann Periodontol**, 2001; 6: 41-7.
- 100 OZ, SG, FENTOGLU, O, KILICARSLAN, A, GUVEN, G, et al. Beneficial Effects of Periodontal Treatment on Metabolic Control of Hypercholesterolemia. **Southern Medical Journal**, 2007; 100(7):686-691.
- 101 RAMIREZ-TOSTOSA, MC, QUILES, JL, BATTINO, M, GRANADOS, S, et al. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, 2010; 20(2):133-9. Epub 2009 Jun 5.
- 102 D'AIUTO, F, NIBALI, L, PARKAR, M, SUVAN, J, TONETTI, MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. **Journal of Dental Research**, 2005; 84:269-273.
- 103 WILHEMSEN, L, SVARDSUD, K, KORSAN-BENGTSEN, K, LARSSON, B, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. **N Engl J Med**, 1984; 31: 501-505.
- 104 MATTILA, KJ, PUSSINEN, PJ, PAJU, S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. **J Periodontol**, 2005; 76(11): 2085-8.
- 105 MILLER, GL, MILLER, NE. Plasma high-density lipoprotein concentration and the development of ischemic heart disease. **Lancet**, 1975; 1: 16-9.

- 106 KATZ, J, K O BLACK, KP, MICHALEK, SM. Host responses to recombinant hemagglutinin B of *Porphyromonas gingivalis* in an experimental rat model. **Infect Immun**, 1999; 67(9):4352-4359.
- 107 CONCATO, J, FEINSTEIN, AR, HOLFORD, TR.. The risk of determining risk with multivariable models. **Ann. Inter. Med**, 1993; 118:201-10.
- 108 PATRICK, DL, CHEADLE, A, THOMPSON, DC, DIEHR, P, et al. The validity of self-reported smoking: a review and meta-analysis. **Am J Public Health**, 1994; 84:1086–1093.
- 109 SPIEKERMAN, CF, HUJOEL, PP, DEROUEN, TA. Bias induced by self reported smoking on periodontitis-systemic disease associations. **J Dent Res**, 2003; 82(5):345-9.
- 110 MCKNIGHT, B, COOK, LS, WEISS, NS. Logistic regression analysis for more than one characteristic of exposure. **Am J Epidemiol**, 1999; 149:984–992.
- 111 LEFFONDRÉ, K, ABRAHAMOWICZ, M, SIEMIATYCKI, J, RACHET, B. Modeling smoking history: A comparison of different approaches. **American Journal of Epidemiology**, 2002; 156(9):813-823.
- 112 SCOTT, DA, PALMER, RM, STAPLETON, JA. Validation of smoking status in clinical research into inflammatory periodontal disease. **J Clin Periodontol**, 2001; 28: 715-722.
- 113 BROWN, LJ, OLIVER, RC, LÖE, H. Periodontal diseases in the U.S. in 1981: Prevalence, severity, extent, and role in tooth mortality. **J Periodontol**, 1989; 60:363-370.
- 114 ARNETT, DK, SPRAFKA, JM, MCGOVERN, PG, et al. Trends in cigarette smoking: The Minnesota Heart Survey, 1980 through 1992. **Am J Public Health**, 1998; 88:1230-33.
- 115 GENCO, RJ, GROSSI, SG, HO, A, NISHIMURA, F, MURAYAMA, Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. **J Periodontol**, 2005; 11(76):2075-84.
- 116 FLANDERS, WD, BOYLE, CA, BORING, JR. Bias associated with differential hospitalization rates in incident case-controls studies. **J. Clin. Epidemiol**, 1989; 42:395-401.

Tabela 01 - Características gerais do grupo caso (com infarto agudo do miocárdio) e dos grupos controle comunitário e hospitalar (sem história de infarto agudo do miocárdio) (n=621). Salvador, Bahia, Brasil, 2010.

<b>Características</b>	<b>Caso n (%)</b>	<b>CC<sup>1</sup> n (%)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>	<b>CH<sup>2</sup> n (%)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b><i>Idade (anos)</i></b>					
< 59	99 (47,8)	100 (48,3)	0,922	98 (47,5)	0,922
≥ 59	108 (52,2)	107(51,7)		109 (52,5)	
Média±dp	59,7±	59,5±		58,5±	
Mediana	58	59		59,37	
Mínimo-Máximo	41-91	40-89		40-87	
<b><i>Estado marital</i></b>					
Casado/outra união	122 (58,9)	116 (56,3)	0,89	125 (60,4)	0,841
Solteiro/ Divorciado/Viúvo	85 (41,1)	90 (43,7)		82 (39,6)	
<b><i>Nível de Escolaridade</i></b>					
≤ 4 anos	91 (44,0)	75 (36,3)	0,681	104 (50,2)	0,201
>4 anos	116 (56,0)	132 (64,7)		103 (49,8)	
<b><i>Renda per capita<sup>4</sup></i></b>					
≤1 salário mínimo	187 (90,3)	187 (90,3)	1,00	196 (94,7)	0,093
>1 salário mínimo	20 (9,7)	20 (9,7)		11 (5,3)	
<b><i>Ocupação</i></b>					
Sim	96 (46,38%)	79 (38,86%)	0,091	75 (36,23%)	*0,036
Não	134 (64,73%)	61 (61,84)		132 (63,77%)	
<b><i>Índice de Massa Corporal</i></b>					
<25	73 (35,3)	87 (42,0)	0,158	38 (18,4)	0,225
≥ 25	134 (64,7)	120 (58,0)		169 (81,6)	

**Atividade física**

Sim	69 (33,3)	32 (39,6)	<0,001*	69 (33,3)	0,917
Não	138 (66,7)	125 (60,4)		138 (66,7)	

**Hábito de fumar**

Não fumantes	172 (83,1)	184 (88,9)	0,890	181 (87,4)	0,243
Fumantes atual	35 (16,9)	23 (11,1)		26 (12,6)	

**Hipertensão**

Sim	151 (72,9)	94(45,4)	<0,001*	95 (45,9)	<0,001*
Não	56 (27,1)	113 (54,6)		112 (54,1 )	

**Diabetes**

Sim	65 (31,4)	37 (17,9)	0,01*	75 (36,2)	<0,001*
Não	142 (68,6)	170 (82,1)		132 (63,8 )	

**Doença Periodontal**

Sim	60 (29,0)	44 (21,3)	0,07	38 (18,4)	0,011*
Não	147 (71,0)	163 (78,7)		169 (81,6)	

<sup>1</sup> Controle comunitário<sup>2</sup> Controle hospitalarp<sup>1</sup> Valor de p.Nível de significância estatística: p≤0,05<sup>4</sup>Valor do salário mínimo R\$465,00, na data da coleta dos dados

Tabela 2: Distribuição do perfil lipídico e glicêmico dos grupos caso, com infarto agudo do miocárdio, e controles comunitário e hospitalar, sem história de infarto agudo do miocárdio. Salvador, Bahia, Brasil, 2010. (n=621)

<b>Características</b>	<b>Casos %</b>	<b>CC<sup>1</sup> n (%)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>	<b>CH<sup>2</sup> n (%)</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b><i>Colesterol Total</i></b>					
<=200	147 (71,0)	154 (74,0)	0,517	159 (76,0)	0,192
>200	60 (29,0)	53 (26,0)		48 (23,2)	
<b><i>Colesterol LDL</i></b>					
<=130	153 (73,9)	182 (87,3)	0,03	183 (82,6)	0,002
>130	54 (26,1)	25 (12,7)		24 (17,4)	
<b><i>Colesterol HDL</i></b>					
<=40	47 (22,7)	52 (25,1)	0,256	60 (28,9)	0,045
>40	160 (77,3)	155 (74,9)		147 (75,2)	
<b><i>Triglicérides</i></b>					
≤150	140 (67,6)	184 (88,9)	<0,001	183 (88,4)	<0,001
>150	67 (32,4)	23 (11,1)		24 (11,6)	
<b><i>Glicemia</i></b>					
≤120	88 (42,5)	179 (85,4)	<0,001	169 (81,6)	<0,001
>120	119 (57,5)	29 (14,6)		38 (18,4)	

<sup>1</sup> controle comunitário

<sup>2</sup> controle hospitalar

p<sup>1</sup> Valor de p. Nível de significância estatística: p≤0,05



Tabela 03: Distribuição (%) das condições periodontais clínicas do grupo caso, com e sem doença periodontal (n=207). Salvador, Bahia, Brasil, 2010.

<b>Descritores clínicos periodontais</b>	<b>Com Doença Periodontal (n=60)</b>	<b>Sem Doença Periodontal (n=147)</b>
<b>Sangramento à Sondagem</b>	%	%
Mediana	53	15,2
Média ± DP	53,8 ± 24,9	19,5± 10,7
Máximo-Mínimo	19,4 a 97,0	0,0 a 87,0
<b>Profundidade de Sondagem</b>		
Mediana	2,6	1,9
Média ± DP	2,7 ± 0,6	2,0 ± 0,3
Máximo-Mínimo		
<b>Média do Nível de Inserção Clínica</b>		
Mediana	4,7	3,7
Média ± DP	3,7 ± 1,1	2,7 ± 1,4
Máximo-Mínimo	2,3-7,9	1,3-6,4

Tabela 04 – Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) obtidos mediante regressão logística para a associação entre doença periodontal e infarto agudo do miocárdio nos Grupos Caso e Controle Comunitário (n=414). Salvador, Bahia, Brasil, 2010.

<b>MODELOS</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
Bruto	1,57	(0,98 - 2,52)	0,062
Ajustado <sup>1</sup>	1,89	(1,11 - 3,24)	0,018

<sup>1</sup> Ajustado por hábito de fumar, escolaridade, ocupação, diabetes e HDL-colesterol  
<sup>p<sup>1</sup></sup> Valor de p.Nível de significância estatística: p≤0,05

Tabela 05 – Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) obtidos mediante regressão logística para a associação entre doença periodontal e infarto agudo do miocárdio nos Grupos Caso e Controle Hospitalar (n=414). Salvador, Bahia, Brasil, 2010.

<b>MODELOS</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
Bruto	1,73	(1,10 – 2,72)	0,016
Ajustado <sup>1</sup>	1,92	(1.13 - 3,23)	0,015

<sup>1</sup> Ajustado por hábito de fumar, escolaridade, ocupação, diabetes e HDL-colesterol  
<sup>p<sup>1</sup></sup> Valor de p.Nível de significância estatística: p≤0,05

### **ARTIGO 3**

## **Níveis plasmáticos de proteína C-reativa em indivíduos com e sem periodontite crônica**

**Julita Maria Freitas Coelho**

---

**ARTIGO 3**

---

**PERIODONTITE CRÔNICA E NÍVEIS DE PROTEÍNA C-REATIVA***Chronic periodontitis and C-reactive protein levels*Julita Maria Freitas Coelho<sup>3</sup>**RESUMO**

Este estudo teve por objetivo analisar a relação entre periodontite crônica (PC) e proteína c-reativa (PCR), considerando alguns fatores associados. Realizou-se estudo transversal em amostra de 359 indivíduos com 40 anos ou mais, aparentemente saudáveis ou portadores de infarto agudo do miocárdio, de ambos os sexos. Para obtenção de características sociodemográficas e hábitos de vida, aplicou-se um questionário. Na etapa clínica foram realizados exame periodontal completo e avaliação antropométrica, enquanto na bioquímica, os níveis de PCR, perfil glicêmico e lipídico e um hemograma foram obtidos para averiguar algum quadro que pudesse sugerir processo infeccioso e/ou inflamatório, mediante exame de sangue. A avaliação de PCR foi feita através de nefelometria. O exame clínico periodontal foi realizado para o diagnóstico da doença periodontal. O indivíduo foi considerado com PC quando apresentasse pelo menos 4 dentes com 1 ou mais sítios com profundidade de sondagem  $\geq 4$ mm, nível de inserção clínica  $\geq 3$ mm e sangramento a sondagem simultaneamente. Os procedimentos de análise descritiva e de regressão logística foram empregados. No grupo com PC, os níveis médios de PCR foram maiores do que naquele sem PC (2,6 vs 1,78). O modelo final mostrou que os indivíduos com PC têm maior chance de elevação de níveis de PCR (ORajustada= 2,26; IC 95% 1.30 - 3.93), considerando também o efeito da idade, nível de escolaridade, sexo, gênero, hábito de fumar, HDL-colesterol e diabete. Nessa investigação a PC atuou como fator associado para a elevação dos níveis plasmáticos de PCR, de forma independente bem como em presença de outros fatores.

**Unitermos:** periodontite crônica, proteína C-reativa, resposta inflamatória.

---

<sup>3</sup> Instituto de Saúde Coletiva; Universidade Federal da Bahia, Brasil

---

**ABSTRACT**

This study aimed to analyze the relationship between chronic periodontitis (CP) and C-reactive protein (CRP), considering the associated variables. Carried out a cross-sectional sample of 359 40 years old and more apparently healthy patients with acute myocardial infarction in both sexes. To obtain demographic characteristics and lifestyle, it was applied a questionnaire. In the clinical phase were carried out a complete periodontal examination and anthropometric measurements, as in biochemistry, CRP levels, plasma glucose and lipid profile and blood test were obtained to investigate any framework that might suggest infection and/or inflammation, through a blood test. Evaluation of CRP was performed by nephelometry. The clinical examination was performed for the diagnosis of periodontal disease. The individual was considered when CP had at least 4 teeth with 1 or more sites with probing depth  $\geq 4$  mm, clinical attachment level  $\geq 3$  mm and bleeding on probing simultaneously. The procedures for descriptive analysis and logistic regression were used. In the CP group, the mean levels of CRP were higher than that without CP (2.6 vs. 1.78) The final model showed that individuals with CP are more likely to increase levels of CRP ( $OR_{adjusted} = 2.26$ ; 95% CI 1.30 - 3.93), considering also the effect of age, schooling level, sex, gender, smoking, HDL-cholesterol and diabetes. In this investigation the CP was an associated factor for the elevated plasma levels of CRP, independently and in the presence of other factors.

**Key words:** chronic periodontitis, C-reactive protein, an inflammatory response.

## INTRODUÇÃO

Recentemente, a associação entre doenças bucais e doenças sistêmicas tem sido muito discutida na comunidade científica e a maioria dos estudos que associam infecções orais com doenças sistêmicas tem a doença periodontal (DP) como medida de exposição principal<sup>1,2</sup>.

As DP atingem cerca de 100 milhões de indivíduos no mundo. Sua prevalência e a gravidade aumentam com a idade, sendo que a maioria dos indivíduos a partir de 45 anos apresentam alguma manifestação da doença. A DP é um processo inflamatório que ocorre nos tecidos de sustentação dos dentes em resposta ao acúmulo de bactérias, predominantemente gram-negativas, e apresentando um caráter multifatorial. Vários fatores de risco como hábito de fumar, doenças sistêmicas, uso de medicamentos, estresse, diabetes, fatores locais de retenção de biofilme, dentre outros, podem agravar esta condição clínica<sup>3-6</sup>.

Apresenta-se de forma variada, podendo ter períodos de atividade de intensidades variadas seguidos por intervalos de estagnação ou remissão, sendo esta evolução influenciada pelas células de defesa e pelos tipos microbianos envolvidos. A doença causa a destruição dos tecidos em surtos aleatórios e em sítios específicos, podendo levar à perda do elemento se não controlada. Além disso, ela apresenta diferentes graus de progressão, desde o aparecimento de alterações iniciais nos tecidos periodontais, a exemplo da gengivite, a diversos níveis de gravidade e extensão de periodontite<sup>7-11</sup>.

A doença se inicia por colonização de bactérias Gram-negativas e anaeróbicas que se aderem àquelas já existentes na placa bacteriana (Gram-positivos), ocasionando uma reação inflamatória. Desse modo, leucócitos e células endoteliais produzem citocinas, como a interleucina-6 (IL-6), interleucina-1beta $\beta$  (IL-1 beta), interferon- $\delta$  (IF- $\delta$ ) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), e induzem o aumento da produção de prostaglandina-E2 (PGE2) e da matriz de metaloproteinases (MP). Por conseguinte, levam à destruição da gengiva e do ligamento periodontal, estimulam a reabsorção do osso alveolar e danificam o epitélio da bolsa periodontal<sup>12-14</sup>.

Através do rompimento dessa barreira epitelial, bactérias periodontais ou oportunistas, bem como lipopolissacarídeos (LPS), podem penetrar de forma intermitente ou contínua no tecido gengival contribuindo, assim, para a resposta inflamatória aguda. Através da corrente sangüínea, essa resposta estabelecida, junto

com fatores de crescimento tecidual, pode afetar a função de sítios distantes da boca, como o fígado. Em resposta, os hepatócitos induzem lipogênese e produzem proteínas de fase aguda, tais como a proteína C reativa (PCR) <sup>15</sup>.

Essa proteína é um marcador de fase aguda da inflamação extremamente sensível e não específico e produzido em resposta a muitas formas de injúria além da periodontite, como outras infecções, trauma, e hipóxia <sup>16</sup>, e é regulada por citocinas (IL-6, IL-1 e TNF- $\alpha$ ). Sua concentração se altera ao longo do tempo em indivíduos saudáveis, aumenta com a idade, presumidamente como reflexo do aumento da incidência de patologias subclínicas, e se apresenta associada a hábito de fumar, obesidade, consumo de café, triglicérides, diabetes e DP. Seus níveis normais variam entre populações, com valor médio entre 0,25 e 0,5 mg/dL <sup>17</sup>. No entanto, com emprego de métodos ultra-sensíveis é possível detectar níveis de PCR a partir de 0,09 mg/dl, tais como a imunonefelometria hipersensível, também denominada de alta sensibilidade ou ultra-sensível que tem sido o método de escolha mais atual para determinação da concentração sérica da PCR- US, em muitos estudos publicados <sup>18-21</sup>.

Atualmente, existem fortes evidências sugerindo a utilização da PCR como um importante fator de risco/marcador de distúrbios coronarianos futuros <sup>22-26</sup>, o que tem aumentado o interesse no seu estudo. Recentemente, tem sido demonstrado que mesmo discretos aumentos da PCR já podem ser considerados um fator de risco cardiovascular, independente de outros já conhecidos, inclusive com prognóstico em síndromes coronarianas agudas, e sua habilidade para prever futuros eventos cardiovascular, em homens e mulheres aparentemente saudáveis <sup>24, 27-29</sup>.

Estudos atuais têm demonstrado que a periodontite contribui para o aumento dos níveis séricos da PCR <sup>30-37</sup>. No entanto tal associação não foi identificada por Bretz et al. <sup>38</sup>, e nem sempre se tem observado redução nos níveis de PCR após terapia periodontal <sup>39, 40</sup>.

Neste sentido, devido à divergência de resultados, este estudo teve por objetivo estimar a relação entre periodontite crônica e os níveis séricos de PCR.

## MÉTODOS

A presente amostra de 359 indivíduos foi obtida a partir de um estudo prévio de caso-controle que investigou a associação entre DP e DCV (dados ainda não publicados). Todos os participantes, com 40 anos e mais, do referido estudo,

selecionados no período de setembro de 2008 a abril de 2009, em Salvador (BA), Brasil, que tinham a dosagem da PCR foram incluídos nessa pesquisa. Desse total, 144 eram indivíduos internados por primeiro evento de IAM, 80 indivíduos internados por outras causas que não IAM ou angina; 135 participantes comunitários. Salienta-se que o projeto original, que gerou esses dados ora estudados, obteve parecer favorável para seu desenvolvimento do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana (Protocolo Nº 025/2004), e que todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Entrevista e exame clínico periodontal**

Inicialmente, os participantes responderam a um questionário mediante entrevista, com as seguintes seções: identificação, dados sócio-demográficos, aspectos relacionados à saúde geral e bucal e hábitos de vida.

Em seguida, exame clínico periodontal foi realizado em todos os participantes por um único cirurgião-dentista, previamente treinado. Para o diagnóstico da PC foram obtidas as seguintes medidas: profundidade de sondagem (PS), recessão gengival (RG), nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS), índice de placa visível (IPV) e a quantidade de dentes presentes na boca (QD). A PS, distância da margem gengival à extensão mais apical de penetração da sonda, foi executada em 6 locais para cada dente existente em boca (com exceção dos terceiros molares), e consistiram em 4 medidas proximais (mésio-vestibular, mésio-lingual, disto-vestibular e disto-lingual), uma medida na região médio-vestibular e uma medida na região médio-lingual. Nos mesmos sítios acima referidos, foram obtidas as medidas de SS e RC, e calculado o NIC. A medida de recessão compreendeu a distância da margem gengival à junção cimento esmalte, enquanto que o NIC foi o resultado da somatória do valor de PS com RG. Foi ainda avaliado, como descritor da condição periodontal, o índice de placa visível (IPV) avaliado nas quatro faces de cada dente (vestibular, lingual, mesial e distal). Todas as medidas foram feitas com sonda milimetrada do tipo Williams (Hu-Friedy, USA), e registradas por um anotador em ficha clínica odontológica adequada.

Foi considerado com diagnóstico de periodontite crônica o indivíduo que apresentasse 4 ou mais dentes, com 1 ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm, com perda de inserção clínica maior ou igual a 3 mm, e presença de sangramento ao estímulo, no mesmo sítio <sup>41</sup>.



Para obter a confiabilidade do estudo e verificar a reprodutibilidade intra-examinador, foi realizado processo de calibração do examinador prévio aos exames clínicos. Para tanto, seis indivíduos foram selecionados previamente à execução da pesquisa, nos quais foi realizada sondagem sulco/bolsa em todos os dentes. Após a sondagem do último participante, os indivíduos eram reexaminados a fim de comparar o grau de concordância/discordância dos dados coletados através do coeficiente Kappa. O valor obtido após análise estatística foi 0,87, sendo considerada uma associação fortemente positiva, ficando comprovada a eficácia da calibração.

### **Exames laboratoriais**

As amostras de sangue para análise dos exames laboratoriais da PCR foram obtidas através de punção venosa realizada pelo próprio laboratório de cada hospital, responsável pela análise do material, após jejum de 12 horas, e mediante condições padronizadas. A técnica de imunonefelometria que utiliza anticorpos monoclonais anti-PCR e permite a liberação de resultados quantitativos (mg/dl), foi utilizada nessa pesquisa. Segundo a Academia Americana de Cardiologia, níveis de PCR > 3mg/L indicam um alto risco para DCV, 1 a 3 mg/L sugerem médio risco, e < 1mg/L um baixo risco<sup>23, 42</sup>.

Através da mesma amostra de sangue periférico, coletada para avaliação da PCR, também se verificou os níveis de glicemia, triglicérides (TG), colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL-c), colesterol LDL (LDL-c), hemograma completo, e dosagem de creatinina e de uréia.

### **Outras avaliações complementares**

Os valores de índice de massa corporal (IMC) foram avaliados através da obtenção do peso e altura dos indivíduos e interpretados, segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade. Os critérios foram adaptados para facilitar a interpretação dos dados por meio da agregação de suas categorias em dois níveis: peso normal para o IMC igual ou abaixo de 25 kg/m<sup>2</sup>, e sobrepeso ou obesidade para o IMC acima de 25. A relação cintura-quadril foi obtida da divisão da medida da circunferência da cintura dividida pela medida da circunferência do quadril, obtidas por fita métrica inextensível nos participantes do estudo.

### **Variáveis do estudo**

A variável independente principal periodontite crônica foi categorizada em ausente/ presente conforme critério de Gomes-Filho et al.<sup>41</sup>. A variável dependente, PCR, foi utilizada na sua escala contínua e dicotomizada em  $< 3\text{mg/L}$  (baixo e médio risco) e  $\geq 3\text{mg/L}$  (alto risco), com o intuito de avaliar o alto risco. As seguintes co-variáveis foram consideradas nas análises: idade ( $< 59$  anos e  $\geq 59$  anos), sexo, raça/cor auto referida (pardo/preta ou branca), nível de escolaridade ( $\leq 4$  anos ou  $> 4$  anos de estudo), *renda per capita* ( $\leq 1$  salário mínimo ou  $>$ ), condição marital (com companheiro ou sem companheiro), prática de atividade física (sim ou não), hábito de fumar presente ou passado (sim ou não), consumo de álcool (sim ou não), índice de massa corporal ( $< 25$  ou  $\geq 25$ ), nível glicêmico normal (sim ou não), colesterol total/CT normal (sim ou não), e frações LDL e HDL normal (sim ou não), relação cintura-quadril/RCQ normal (sim ou não), hipertensão arterial sistêmica/HAS (sim ou não). A categorização das variáveis contínuas, quando requerida, foi feita com base na distribuição ou conforme pontos de corte identificados na literatura.

### **Análise de dados**

A princípio empregou-se tanto o teste Qui-quadrado quanto o teste *t-student* (ou Mann-Whitney) para verificar a distribuição das covariáveis entre os grupos com e sem periodontite crônica. Diferenças foram consideradas importantes quando o nível de significância foi menor ou igual a 5%. Na avaliação da associação entre periodontite crônica e PCR foram estimados o *odds ratio* (OR) como medida de associação e seus respectivos intervalos de confiança a 95%. Na análise estratificada foram investigadas covariáveis candidatas a modificadoras de efeito mediante o Teste de Mantel-Haenszel, adotando-se a significância de  $p \leq 0,20$ . As potenciais variáveis de confundimento foram selecionadas a partir de bases teóricas e empíricas, considerando uma diferença relativa entre as medidas ajustadas pelo método de Mantel-Haenszel de cada co-variável e a medida de associação bruta maior que 20%. Na análise de regressão logística não condicional, a presença das co-variáveis modificadoras de efeito foi verificada usando teste de Razão de Máxima Verossimilhança ( $p < 0,05$ ), comparando os modelos com e sem os termos produto. Para aquelas variáveis nas quais não se identificou empiricamente a presença de modificação de efeito, o papel de variável de confundimento foi avaliado empregando-se a estratégia *backward*. Assumiram-se como potenciais variáveis confundidoras aquelas que produzissem alterações de pelo menos 10% na medida de associação. A partir de embasamentos teóricos, confundidores

clássicos foram mantidos no modelo final a despeito das evidências empíricas desse estudo, bem como no modelo ajustado considerando uma sub-amostra com exclusão dos indivíduos internados por outras causas que não IAM ou angina.

## RESULTADOS

A amostra foi constituída por 359 indivíduos, sendo 181 homens e 178 mulheres, com idade média de 59 anos  $\pm$  11,1. Segundo o critério diagnóstico periodontal adotado, identificou-se 91 indivíduos com periodontite crônica e 268 sem a referida doença.

A Tabela 01 apresenta algumas características sócio-demográficas e de estilo de vida, segundo a condição periodontal. Os dados indicam que o grupo com periodontite crônica apresentou uma proporção maior de indivíduos com idade abaixo dos 59 anos em comparação com os sem periodontite (57,1% vs 50,0%, respectivamente), cor da pele preta/parda (83,5% vs 81,0%), com nível de escolaridade > 4 anos (59,3% vs 51,9%), relação cintura-quadril aumentada (79,1% vs 70,5%), sem hábito de fumar presente ou passado (77,2% vs 88,1%), não consumidores de bebida alcoólica (50,6% vs 55,2%), sem diabetes (82,4% vs 76,9%) e com hipertensão (65,9% vs 58,4%). Porém essas diferenças encontradas foram significantes apenas para hábito de fumar presente ou passado ( $p=0,008$ ) Destaca-se que as demais covariáveis- sexo, *renda percapita*, religião, IMC e atividade física- apresentaram proporção bem homogênea entre os grupos com e sem periodontite crônica.

Quanto a algumas características clínico-laboratoriais e da condição periodontal entre os grupos com e sem periodontite crônica (Tabela 02), observou-se que as médias de PCR (2,6mg/L vs 1,8mg/L), profundidade de sondagem (2,9 mm vs 2,5 mm), nível de inserção clínica (4,3mm vs 3,6mm), sangramento à sondagem (28,7% vs 12,4%), colesterol LDL (94,8mg/dl vs 92,6mg/L) e HDL (39,1 mg/dl vs 38,2) foram maiores nos indivíduos com periodontite. As médias de dentes existentes em boca (15,7 vs 16,3) e de leucograma (12.396,9 mg/dl vs 12.436,4 mg/dl) foram menores no grupo com periodontite. No entanto, as diferenças foram significantes apenas para nível de PCR, PS, NIC e SS.

Na análise estratificada, somente a variável hábito de fumar presente ou passado apresentou-se como potencial confundidora, não havendo modificadores de efeito, em nível de 5%. Detectou-se, ainda, na análise da associação bruta entre periodontite crônica e níveis de PCR (Tabela 03), que entre os indivíduos com periodontite crônica a

chance de apresentar níveis de PCR acima de 3mg/L foi, aproximadamente, duas vezes maior que aquele observado no grupo sem a periodontite ( $OR_{bruta} = 1,93$ ; IC95% [1,34 – 2,76]), havendo significância estatística.

A análise de regressão logística confirmou essa variável como confundidora. No entanto, assumiu-se como co-variáveis clássicas de confusão: idade, sexo, escolaridade, colesterol HDL e diabetes, as quais foram incluídas no modelo para os devidos ajustes (Tabela 03). De acordo com modelo final observou-se que no grupo com periodontite, a chance de apresentar elevação nos níveis de PCR acima de 3mg/L foi também, aproximadamente, duas vezes maior do que naquele sem periodontite mantendo-se estatisticamente significativa ( $OR_{ajustada} = 2,26$ ; IC95% [1.30 - 3.93]), e ao excluir os internados por outras causas que não IAM e angina, resultados semelhantes foram encontrados ( $OR_{bruta} = 2,13$ ; IC95% [1,21 – 3,77] e  $OR_{ajustada} = 2,16$ ; IC95% [1,19 – 3,90]).

## DISCUSSÃO

De acordo com o achado principal deste estudo, pôde-se observar associação positiva entre a presença de periodontite crônica (PC) e níveis séricos elevados de PCR, diante da plausibilidade biológica de que mediadores inflamatórios, principalmente a IL-1, IL-6 e o TNF- $\alpha$ , são liberados na periodontite e apresentam a capacidade de estimular as células hepáticas a produzirem proteína C-reativa. Desse modo, é esperado que na presença da PC níveis séricos mais elevados de PCR sejam encontrados<sup>23, 42</sup>. Esses resultados corroboram com aqueles encontrados por vários autores<sup>22, 30, 31, 33, 43, 44</sup>, embora haja controvérsias sobre a temática<sup>39, 40</sup>.

Neste sentido, os achados da presente investigação merecem ser interpretados com cautela, diante de avanços alcançados e limitações existentes neste estudo. Um cuidado especial nesse estudo foi a realização de exame periodontal completo, para obtenção dos descritores clínicos da DP<sup>41</sup>. A partir desse exame, foi possível que os participantes fossem criteriosamente diagnosticados com portadores de PC, haja vista que quanto maior a intensidade da periodontite maior é o nível sérico de PCR esperado<sup>35, 37</sup>. Como 10% dos sítios presentes na cavidade bucal apresentando bolsa  $\geq 4$  mm já podem ter repercussão sistêmica, a amostra utilizada nesse estudo parece ter sido suficiente para detectar um aumento nos níveis de PCR, nos pacientes com DP<sup>30, 35, 36</sup>.

No entanto, esse aumento não ocorre em todos os portadores de periodontite podendo haver uma susceptibilidade genética para uma hiperatividade inflamatória que

pode predispor tal elevação, e associação a outros fatores como fumo e diabetes<sup>36, 43</sup>. É neste sentido que se deve ressaltar o valor de utilizar amostras amplas que permitam incluir indivíduos com diferentes graus de susceptibilidade. Ao se examinar 359 indivíduos, existe uma grande probabilidade de que esse estudo tenha obtido êxito nessa perspectiva, com médias amostrais mais próximas das médias populacionais (maior poder).

Ressalta-se ainda, que os participantes deste estudo foram diagnosticados com periodontite crônica de acordo com a classificação proposta por Gomes-Filho et al., 2007, que emprega pelo menos 4 dentes com alteração em três descritores clínicos: profundidade de sondagem, nível de inserção e sangramento à sondagem. Além da combinação dos referidos descritores garantir menor possibilidade de indivíduos com diagnóstico falso positivo no grupo com periodontite, questão importante em um estudo de associação, também estavam incluídos no nível de gravidade moderada da periodontite e com a sua extensão localizada, vez que se considerou a perda de inserção  $\geq 3\text{mm}$  e pelo menos 4 dentes comprometidos, respectivamente, para que o participante fosse estratificado neste grupo.

Nesta perspectiva, é importante destacar que os níveis de PCR encontrados nesta investigação poderiam ser maiores, caso a amostra fosse classificada no maior nível de gravidade (NIC  $\geq 5\text{mm}$ ) e na extensão generalizada. O gradiente dose resposta tem influencia direta na resposta orgânica.

Outro cuidado adotado no presente estudo foi a alta sensibilidade da técnica de nefelometria utilizada para avaliar a PCR, sendo capaz de detectar variações de até mesmo 0,2mg/L. Têm sido utilizadas diferentes técnicas para a avaliação dos níveis de PCR em pesquisas anteriormente realizadas<sup>39, 44, 40</sup>, bem como com o teste Elisa<sup>22, 30, 32, 33, 43</sup>, o que pode dificultar a comparação entre os mesmos.

A literatura tem sugerido que a PCR é um marcador inflamatório inespecífico, sensível a fatores de confundimento clássicos ao estudo da doença periodontal, como IMC, fumo, dislipidemia, hipertensão, IMC, necessitando que estas variáveis sejam consideradas no desenho e ajustadas no momento da análise. Também tem sido observado, por exemplo, que o HDL tem influência nos níveis de PCR, justificando a aplicação da modelagem, apesar de poucos estudos na literatura terem feito este tipo de ajuste<sup>1, 31, 35, 45, 46</sup>. Na presente investigação os níveis de colesterol e frações e triglicerídios, foram dosados, a hipertensão arterial foi avaliada bem como a influência da obesidade total e central.

Da mesma forma, algumas condições relacionadas como fatores sócio-econômicos e baixo grau de escolaridade têm sido relacionados com uma menor expectativa e condições de vida, o que pode contribuir para uma elevação dos níveis plasmáticos da PCR nessas condições. Também, o aumento da idade pode contribuir para essa alteração, devido ao aumento do acúmulo de gordura corporal, sedentarismo e a doenças de caráter inflamatório, por vezes sub-clínicas <sup>47</sup>. Assim, a restrição da idade 40 anos ou mais, feita nesse estudo, parece pertinente e adequada.

Foi investigada também a possibilidade de manifestações ou condições sistêmicas que pudessem mascarar o efeito da DP sobre os níveis séricos da PCR nos participantes da pesquisa, através de questionário de história médica atual, bem como dosagem de leucócitos. Porém a possibilidade de quadro inflamatório e/ou infeccioso que não tenha sido evidenciado clinicamente ou não detectado pelo hemograma não pode ser totalmente descartada.

Ressalta-se que em geral o nível de PCR foi alto no grupo estudado (>3mg/L), o que tem sido referido como maior risco cardiovascular para ambos os grupos com e sem PC. Porém como o grupo com PC mostrou um incremento de cerca de 40% na PCR em relação ao grupo sem PC, é possível que uma maior atividade da periodontite possa ser responsável por essas diferenças, principalmente em indivíduos com perfil hiperinflamatório. Assim um monitoramento contínuo dos tecidos periodontais se faz necessário bem como atenção especial merece ser dada a possibilidade de a PC contribuir na ocorrência de doenças cardiovasculares <sup>30, 42</sup>.

Assim, observou-se que as diferenças em relação ao sexo na amostra estudada, não apresentaram efeito suficiente para interferir nos níveis séricos de proteína C-reativa, apesar da concentração sérica de PCR ter se apresentado um pouco maior nas mulheres, embora essa diferença não tenha sido significativa. No entanto ressalta-se que é referida na literatura essa certa tendência dos níveis de PCR apresentarem-se maiores em mulheres do que em homens <sup>48</sup>.

Já no que se refere à idade, médias de concentrações de PCR muito semelhantes entre os grupos foram encontradas no presente estudo, apesar de aumentadas. Talvez essa elevação se deva ao fato de que foram estudados somente indivíduos com 40 anos ou mais. As demais variáveis sócio-demográficas analisadas demonstraram um caráter homogêneo na amostra utilizada, o que facilitou a análise e a interpretação dos resultados. Pontua-se, no entanto que a literatura refere que o nível sócio-econômico mais baixo está mais associado a níveis mais elevados de PCR <sup>49</sup>. Dessa forma, as taxas

altas de PC detectadas, maior que 25%, possivelmente sejam o fator de maior influência nesses níveis mais elevados da PCR na amostra estudada.

Além disso, buscou-se avaliar o nível de PCR naqueles indivíduos portadores (ou suspeitos) de IAM nas primeiras 24 horas dos primeiros sintomas, já, que o valor da concentração da PCR pode variar em até 20 a 2.000 vezes em relação aos níveis basais, de 24 a 48 horas após o estímulo<sup>50</sup>. Isso foi feito no intuito de reduzir a possibilidade da influência do IAM nos níveis séricos da PCR. E, a despeito da diversidade dos participantes do estudo quanto a sua condição de internado em uma unidade hospitalar por IAM ou outras causas que não DCV isquêmicas, ou não (participantes comunitários), a PCR mostrou-se sempre mais elevada entre os portadores de PC. Já os níveis desta proteína entre os internados por IAM, salienta-se que a PCR foi dosada dentro do intervalo de 24 horas a partir dos primeiros sintomas. Em relação à influência dos participantes internados (n=80) por outras causas na amostra, destaca-se que a associação estudada permaneceu positiva e significativa mesmo ao se estimar a medida de associação com sua exclusão (n=279), e com valor muito próximo da amostra completa. Isso sugere que, apesar do motivo da internação poder contribuir para uma maior elevação dos níveis de PCR<sup>51</sup>, nesse estudo esse fato não promoveu alterações significativas nos resultados da medida de efeito.

Vale ainda destacar que esse estudo buscou ampliar o conhecimento sobre a influência da PC na ocorrência do IAM mediante uma análise do sub-grupo dos portadores dessa condição cardiovascular, considerando a elevação dos níveis séricos da PCR. Os achados sinalizaram para uma associação positiva entre a presença de PC e indivíduos com IAM em maior nível de gravidade (com supradesnivelamento do segmento ST). Esses resultados estão de acordo com outras pesquisas nessa temática, no entanto não foram apresentados devido ao tamanho reduzido dessa sub-amostra de portadores de primeiro evento de IAM. No entanto eles apontam para a necessidade de estudos adicionais com poder suficiente, que possam melhor esclarecer o efeito da PC no IAM por meio da elevação da PCR.

Em síntese, diante dos resultados e considerando limitações, esse estudo reforça a teoria de que a periodontite crônica parece capaz de aumentar os níveis plasmáticos da PCR, o que pode conferir risco aumentado para outras doenças, a exemplo de IAM.

---

## CONCLUSÃO

Por meio dos dados da presente pesquisa, bem como de outras recentes, é possível concluir que a periodontite crônica pode adicionar a carga inflamatória do indivíduo, elevando os níveis de PCR, o que pode resultar em aumento do risco de DCV. Além disso, a avaliação dessa proteína de fase-aguda pode ser uma ferramenta importante para identificar mudanças na saúde periodontal e sistêmica dos indivíduos, especialmente aqueles com alto risco a periodontite e DCV.



---

**REFERÊNCIAS**

- 1 LOSS, BG, CRAANDIJK, J, HOECK, FJ, WERTHEIM-VAN DILLEM, PM, et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **J Periodontol**, 2000; 74: 1528-1534.
- 2 WAKAI, K, KAWAMURA, T, UMEMURA, O, HARA, Y, et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. **J Clin Periodontol**, 1999; 26:664-672.
- 3 PAGE, RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. **Ann Periodontol**, 1998; 3(1):108-120.
- 4 GENCO, RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. **J Periodontol**, 1996; 67:1041-1049.
- 5 BECK, JD. Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: Ellen RP (ed.). *Periodontal care in older adults*, Toronto: Canadian Scholars Press Inc.; p. 9-35, 1992.
- 6 JETTE, AM, FELMAN, HA, TENNSTEDT, SL. Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. **Am J Public Health**, 1993; 83(9): 271-276.
- 7 GOMES FILHO, IS, MIRANDA, DA, TRINDADE, SC, CRUZ, SS, et al. Avaliação da Quantidade de Mucosa Ceratinizada em Dentes Decíduos. **JBE** 2000; 1(2): 15-23.
- 8 LINDHE, J. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- 9 LÖE, H., ANERUD, A, BOYSEN, H, MORRISON, E. Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. **J Clin Periodontol**, 1986; 13:431-440.
- 10 SOCRANSKY, SS, HAFFAJEE, AD, GOODSON, JM, LINDHE, J. New concepts of destructive periodontal disease. **J Clin Periodontol**, 1984; 11: 21-32.
- 11 OLIVER, RC, BROW, LJ, LÖE, H. Variations in the prevalence and extent of periodontitis. **J Am Dent Assoc**, 1991; 122:43-48.
- 12 KANH, S, GARCIA, CH, GALAN JÚNIOR, J, NAMEM, FM, et al. Avaliação da existência de controle de infecção oral nos pacientes internados em hospitais do estado do Rio de Janeiro **Ciênc. Saúde Coletiva** 2008; 13(6):1825-1831.
- 13 SEYMOUR, RA, STEELE, JG. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? **Br Dent J** 1998; 184:33-38.
- 14 KINANE, DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. **Periodontol** 2000, 2001; 25: 8-20.

- 
- 15 SEYMOUR, GJ., FORD, PJ, CULLINAN, MP, LEISHMAN, S, et al. Relationship between periodontal infections and systemic disease. **Clin Microbiol Infect**, 2007; 13:3-10.
- 16 GLURICH, I. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. **Clin Diagn Lab Immunol**, 2002; 9(2): 425-32.
- 17 CORREA, CR, BURINI, CR. Proteínas plasmáticas reativas positivas à fase aguda. **J Bras Reumat**, 2000; 36:26-34.
- 18 BIASUCCI, LM, COLIZZI, C, RIZZELLO, V, VITRELLA, G, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. **Scand J Clin Lab Invest**, 1999; 230: 12-22.
- 19 THOMSON, SP, GIBBON, RJ, SMARS, PA, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine-kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. **Ann Intern Med**, 1995; 122: 335-41.
- 20 SINISALO, J, PARONEN, J, MATTILA, KJ, et al. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. **Atherosclerosis**, 2000; 149: 403-11.
- 21 RIDKER, PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk. Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. **J Am Coll Cardiol**, 2007; 49:2129-38.
- 22 D'AIUTO, F, PARKAR, M, ANDREOU, G, SUVAN, J, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. **J Dent Res**, 2004; 83(2):156-60.
- 23 PERSSON GR, OHLSSON O, PETTERSSON T, RENVERT S. Chronic periodontitis, a significant predictor of acute myocardial infarction. **Eur Heart J**, 2003; 24:2108-2115.
- 24 WILLIAMS, RC, OFFENBACHER, S. Periodontal medicine: the emergence of new branch of periodontology. **Periodontology**, 2000; 23:9-12.
- 25 HERZBERG, MC, MEYER MW. Dental plaque, platelets and cardiovascular diseases. **Ann Periodontol**, 1998; 3:151-60.
- 26 SAITO, M, ISHIMITSU, T, MINAMI, J, ONO, H, et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. **Atherosclerosis**, 2003; 167:73-79.
- 27 CZERNIUK, MR, GORSKA, R, FILIPIAK, KJ, OPOLSKI, G. C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. **J Clin Periodontol**, 2006; 33(6):415-20.
- 28 JOSHIPURA, KJ, HUNG, HC, RIMM, EB, WILLETT, WC, et al. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. **Stroke**, 2003; 34:47-52.

- 29 PALLASCH, TJ, SLOTS, J. Oral microorganisms and cardiovascular disease. **J Calif Dent Assoc**, 2000; 28 (2): 204-214.
- 30 D' AIUTO, F, READY, D, TONETTI, MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. **J Periodontal Res**, 2004b ; 39:236-241.
- 31 CRAIG, RG, YIP, JK, SO, MK, et al. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. **J Periodontol**, 2003; 74:1007-1016.
- 32 MONTEBUGNOLI, L, SERNIDIO, D, MIATON, RA, PRATI, C, et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. **J Clin Periodontol** 2005; 32:188-192.
- 33 IWAMOTO, Y, NISHIMURA, F, SOGA, Y, TAKEUCHI, K, et al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. **J.Periodontol**, 2003; 74, 1231-1236.
- 34 DAVIS, RB. C-reactive protein and bacterial DNA in the blood of cardiac patients with periodontitis. **J Periodontol**, 2002; 73(8):970-971.
- 35 NOACK, B, GENCO, RJ, TREVISAN, M, GROSSI, S, ZAMBON, JJ, NARDIN, ED. Periodontal infections contribute to elevated systemic c-reactive protein level. **J Periodontol**, 2001; 72: 1221-1227.
- 36 SLADE, GD, OFFENBACHER, S, BECK, JD, HEISS, G, PANKOW, JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. **J Dent Res**, 2000 ; 79: 49-57.
- 37 FREDRIKSSON, MI, FIGUEREDO, CMS, GUSTAFSSON, A, BERGSTRÖM, KG, ASMAN, BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. **J Periodontol**, 1999; 70: 1355-1360.
- 38 BRETZ, WA, WEYANT, RJ, CORBY, PM, REN, D, WEISSFELD, L, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. **J Am Geriatr Soc**, 2005; 53(9):1532-7.
- 39 IDE, M, MCPARTLIND, D, COWARD, PY, CROOK, M, et al. Effect treatment of chronic periodontitis on level of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. **J Clin Periodontol**, 2003; 30:324-340.
- 40 YAMAZAKI, K, HONDA, T, ODA, T, UEKI-MARUYAMA, K, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. **J Periodontal Res**, 2005; 40:53-58.
- 41 GOMES-FILHO, IS, CRUZ, SS, REZENDE, EJC, TELES, CAS, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. **J Clin Periodontol**, 2007; 34(11):957-63.

42 PERSSON, GR, PETTERSSON, T, OHISSON, O, RENVERT, S. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. **J Clin Periodontol**, 2005; 32: 219-224.

43 MATILLA, K, VERSANEN, M, VALTONEN, V, NIEMINEM, M, et al. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. **BMC Infect Dis**, 2002 ; 2:30.

44 D' AIUTO, F, PARKAR, M, NIBALI, L, SUVAN, J, et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: Results from a randomized controlled clinical trial. **American Heart Journal**, 2005; 151:977-984.

45 JOSHIPURA, KJ, WAND, HC, MERCHANT, AT, RIMM, EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. **J Dent Res**, 2004; 83(2):151-5.

46 PARASKEVAS, S, HUIZINGA, JD, LOOS, BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **J Clin Periodontol**, 2008, 35: 277-290.

47 KINANE, DF, RIGGIO, MP, WALKER, KF, MACKENZIE, D, SHEARER, B. Bacteremia following periodontal procedures. **J Clin Periodontol**, 2005; 32: 708-713.

48 WOLOSHIN, S, SCHWARTZ, LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. **N Engl J Med**, 2005; 352: 1611 – 1613.

49 SEGUNDO, TK, FERREIRA, EF, COSTA, JE. A doença periodontal na comunidade negra do Arturo's, Contagem, Minas gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, 2004; 20 (2): 596-603.

50 MACY, EM, HAYES, TE, TRACY, RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. **Clin Chem**, 1997; 43: 52-8.

51 EBERSOLE, JL, CAPPELLI, D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. **J Periodontol**, 2000; 23: 19-49.

Tabela 01 - Características sociodemográficas e de estilo de vida dos participantes do estudo, segundo condição periodontal (n=359), Salvador-Bahia, Brasil, 2010.

CARACTERÍSTICAS	COM PERIODONTITE	SEM PERIODONTITE	p*
	(n=91) n (%)	(n=268) n (%)	
Idade (anos)			
< 59	52 (57,1%)	134 (50,0%)	
≥ 59	39 (42,9%)	134 (50,0%)	0,239
Sexo			
<i>Feminino</i>	44 (48,3%)	134 (50,0%)	
<i>Masculino</i>	47 (51,6%)	134 (50,0%)	0,786
Cor da pele			
<i>Branca</i>	15 (16,5%)	51 (19,0%)	
<i>Preto/Pardo</i>	76 (83,5%)	217 (81,0%)	0,588
Renda percapita			
>1salário mínimo	35 (38,5%)	104 (38,7%)	
≤ 1 salário mínimo	56 (61,5%)	164 (61,3%)	0,965
Religião			
<i>Católica</i>	58 (63,4%)	173 (64,7%)	
<i>Outras</i>	33 (36,3%)	95 (35,3%)	0,874
Escolaridade			
> 4 anos de estudo	54 (59,3%)	139 (51,9%)	
≤ 4 anos de estudo	37 (40,7%)	129 (48,1%)	0,217
Índice de Massa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )			
< 25	39 (42,9%)	115 (42,9%)	
≥ 25	52 (57,1%)	153 (57,1%)	0,993
Relação cintura-quadril			
<i>Normal</i>	19 (20,9%)	79 (29,5%)	
<i>Aumentada</i>	72 (79,1%)	189 (70,5%)	0,112
Hábito de fumar			
<i>Não</i>	71 (78,0%)	236 (88,1%)	
<i>Sim</i>	20 (22,0%)	32 (11,9%)	0,008
Consumo de álcool			

<i>Não</i>	46 (50,6%)	148 (55,2%)	
<i>Sim</i>	45 (49,4%)	120 (44,8%)	0,439
Atividade Física			
<i>Ativo</i>	35 (38,5%)	97 (36,2%)	
<i>Sedentário</i>	56 (61,5%)	171 (63,8%)	0,698
Diabetes			
<i>Não</i>	75 (82,4%)	206 (76,9%)	
<i>Sim</i>	16 (17,6%)	62 (23,1%)	0,267
Hipertensão			
<i>Não</i>	31 (34,1%)	112 (41,6%)	
<i>Sim</i>	60 (65,9%)	156 (58,4%)	0,206

\* Valor de p. Nível de significância:  $p \leq 0,05$ .

Tabela 02 - Características clínico-laboratoriais e condição periodontal dos participantes do estudo, segundo condição periodontal, Salvador-Bahia, Brasil, 2010. (n=359)

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>COM PERIODONTITE (n= 91)</b>	<b>SEM PERIODONTITE (n= 268)</b>	<b>p*</b>
<b>PCR (mg/l; média±dp)</b>	2,6 ± 2,6	1,8 ± 2,7	<0,006
<b>Mediana</b>	2,0	1,0	
Min. – Max	0,1-13,0	0,1-21	
<b>PS (mm; média±dp)</b>	2,9± 0,7	2,5 ± 0,5	<0,001
<b>Mediana</b>	2,8	2,4	
Min. – Max	1,2-6,0	1,1-4,9	
<b>NIC (mm, média±dp)</b>	4,3± 1,4	3,6 ± 1,0	<0,001
<b>Mediana</b>	4,2	3,6	
Min. – Max	1,3-8,2	1,6-7,9	
<b>Número de dentes presentes (n, média±dp)</b>	15,7 ± 8,1	16,3 ± 8,1	0,548
<b>Mediana</b>	14	15	
Min. – Max	4-32	3-32	
<b>SS (% ,média±dp)</b>	28,7 ± 18,0	12,4 ± 14,8	
<b>Mediana</b>	28,0	6,0	<0,001
Min. – Max	0,0-75,0	0,0-64,0	
<b>Leucograma (mg/dl, média±dp)</b>	12396,9±14794,2	12436,4±16346,7	0,984
<b>Mediana</b>	9500	8800	
Min. – Max	1108-97600	1027-113000	
<b>Glicemia (mg/dl, média±dp)</b>	117,4 ± 50,1	117,9 ± 53,7	0,939
<b>Mediana</b>	98,0	100,0	
Min. – Max	65-300,0	90-415,0	
<b>Colesterol HDL (mg/dl, média±dp)</b>	39,1 ± 11,9	38,2 ± 11,6	0,510
<b>Mediana</b>	37,5	37,0	
Min. – Max	16-90	10-96	
<b>Colesterol LDL (mg/dl, média±dp)</b>	94,8±38,2	92,6±37,3	0,634
<b>Mediana</b>	89,0	88,4	
Min. – Max	18-204	24-258,0	

PCR: Proteína C-reativa; PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica; SS: sangramento à sondagem; IMC: índice de massa corporal

\* Valor de p. Nível de significância: p≤0,05.

Tabela 03 – Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) obtidos mediante regressão logística não condicional para a associação entre periodontite crônica e nível elevado de proteína C-reativa com (n=359) e sem a inclusão de internados por outras causas (n=277) Salvador-Bahia, Brasil, 2010.

<b>MODELOS</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Bruto</b> (n=359)	1,93	(1,34 – 2,76)	<0,001
<b>Ajustado</b> <sup>1</sup> (n=359)	2,26	(1,30 – 3,93)	0.004
<b>Bruto</b> (n=279)	2,13	(1,21- 3,77)	0,009
<b>Ajustado</b> <sup>1</sup> (n=279)	2,16	(1,19- 3,90)	0.011

<sup>1</sup> Ajustado por idade, sexo, nível de escolaridade, hábito de fumar, colesterol HDL, diábetes



---

## CONCLUSÕES

Ao investigar a existência de relação causal entre doença periodontal e infarto agudo do miocárdio foram detectadas evidências que apontam em favor de uma associação positiva, de forma semelhante à maioria dos estudos antes realizados nessa temática. No entanto, essa afirmação se encontra longe de ser considerada como já definitiva no meio científico, mesmo que os achados do presente estudo somem evidências para essa hipótese.

É necessário pontuar que, a despeito de conclusões não indubitáveis, esses resultados representam mais um passo no sentido de elucidar a questão investigada. De acordo com a literatura científica, raros são os trabalhos que apresentaram elementos categóricos e suficientes que isoladamente tenham respondido a questões complexas de saúde, ou outras, e estabeleceram novos paradigmas.

Assim, a contribuição dessa investigação encerra-se no fato, de somar à literatura especializada, indícios de existência da associação em questão, favorecendo a consistência, atributo relevante na avaliação de causalidade, principalmente, por haver um número escasso de trabalhos, de boa qualidade metodológica, com o propósito de estudar a associação entre as duas entidades.

Além de corroborar resultados de outras pesquisas, no presente estudo foram obtidas estimativas de associação com estratégia de pareamento de casos e controles, bem como o emprego de duplo controle (hospitalar e comunitário) e modelada com importantes co-variáveis que representaram confundidores existentes em bases empíricas e teóricas, e que foram criteriosamente tratados nos estudos observacionais.

Embora esses sejam procedimentos inerentes à análise epidemiológica, essa estratégia tem se constituído como um elemento pouco comum na literatura consultada, o que pode explicar, em parte, a variabilidade das medidas de associação publicadas. Existe a possibilidade de que essa tese não seja suficiente para a decisão de se implementar ou adequar políticas públicas destinadas à assistência à saúde cardiológica e bucal. No entanto, ela aponta no sentido de que o infarto agudo do miocárdio e a doença periodontal crônica estão associados de alguma forma, ainda que não tenha sido totalmente esclarecida. Assim, medidas de prevenção a essas doenças só teriam a contribuir para redução de suas taxas globais para alterar de imediato a realidade, independente das causas que as têm associado. O acréscimo de carga de doença do tipo

infarto agudo do miocárdio em presença da doença periodontal, especialmente a periodontite crônica, que tem sido demonstrado por essa investigação bem como a maioria das outras realizadas, já sugere a necessidade de maior atenção a sua prevenção e tratamento.

Todas essas estratégias metodológicas empregadas nesse estudo também fazem parte de um esforço para vencer dificuldades detectadas em um estudo piloto anteriormente realizado como trabalho de pesquisa para dissertação de mestrado. Assim, além de utilizar uma amostra com poder para detectar as diferenças significativas entre os grupos comparados, as fontes de casos selecionadas representam centros de referência para atenção e tratamento a eventos cardiológicos agudos, particularmente o infarto agudo do miocárdio.

O estudo piloto e a presente investigação são desmembramentos de um projeto mais amplo na linha de pesquisa em Medicina Periodontal, que paralelamente investiga outras questões na mesma temática do efeito das doenças periodontais em condições sistêmicas, desenvolvido pelo Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar da Universidade Estadual de Feira de Santana (NUPPIIM/UEFS). Ressalta-se que um desses estudos recentemente desenvolvidos a cerca da associação da periodontite grave com o infarto agudo do miocárdio, em dois outros centros de atendimento a emergências cardiológicas em outro município do estado da Bahia, encontrou resultados similares, que apontam em favor da referida associação.

Por fim, frente à complexidade da questão estudada, espera também que estes resultados tragam estímulos para o empreendimento de mais esforços do ponto de vista científico que visem maior esclarecimento a cerca do papel da doença periodontal na ocorrência de doenças cardiovasculares, especialmente o infarto agudo do miocárdio.