

**Mónica Cristina Morado Pinho**

# **Periodontite e Aterosclerose**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto, 2009**



**Mónica Cristina Morado Pinho**

## **Periodontite e Aterosclerose**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto, 2009**

**Autor:** Mónica Cristina Morado Pinho

**Título:** “Periodontite e Aterosclerose”

**Assinatura:**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa, como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Dentária.

Objectivos:

1. Avaliar a prevalência de periodontite, em pacientes que realizaram o exame de *eco-Doppler* cervical;
2. Avaliar se existe uma associação entre a periodontite e a presença de aterosclerose (incluindo sub-clínica) ao nível da artéria carótida numa população de pacientes que realizaram o exame de *eco-Doppler* cervical;
3. Relacionar o grau de aterosclerose com o grau de severidade da periodontite.

Material e métodos:

50 pacientes, que no ano de 2009 realizaram o exame *eco-Doppler* cervical Unidade de Neurossonologia do Serviço de Neurologia do Hospital de S. João nos meses de Junho, Julho, Agosto e Setembro, em regime ambulatório, que cumpriam com os critérios de inclusão/exclusão e que assinaram o consentimento informado foram incluídos no estudo.

A estes pacientes foi efectuado um exame intra-oral de modo a determinar a presença ou ausência de periodontite e qual o seu grau de severidade. O exame periodontal consistiu na determinação dos índices de placa e de hemorragia após sondagem, assim como das profundidades de sondagem e recessão gengival em 6 pontos para todos os dentes presentes.

Os exames de *eco-Doppler* cervical foram efectuados sempre pelo mesmo examinador e utilizando o mesmo aparelho (Ecógrafo Philips HDI 5000).

A avaliação periodontal foi realizada sempre pelo mesmo Médico Dentista e desconhecendo os resultados obtidos no *eco-Doppler* cervical.

Depois de realizados ambos os exames os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo teste – espessura do complexo íntima-média  $\geq 1$ mm ou com placa de ateroma formada e grupo controlo – espessura do complexo íntima-média  $< 1$ mm e sem placa de ateroma.

#### Resultados:

Cerca de 30% dos indivíduos apresentava um espessamento da IM  $< 1$ mm (grupo controlo) e 70% um espessamento da IM  $\geq 1$ mm ou com placa de ateroma formada (grupo teste). No grupo controlo a maioria dos pacientes apresentaram periodontite leve; no grupo de pacientes com EIM  $\geq 1$ mm (grupo teste) a maioria dos pacientes apresentaram periodontite moderada e no grupo de pacientes com placa de ateroma (grupo teste) a maioria dos pacientes apresentaram periodontite severa sendo estas diferenças estatisticamente significativa ( $p=0,007$ ).

Nos pacientes com AVC prévio verificou-se que tal como na restante amostra existia uma correlação positiva significativa entre o EIM e a presença de periodontite ( $p<0,001$ ).

#### Conclusão:

A presença de periodontite está associada à presença de aterosclerose (incluindo sub-clínica) a nível da artéria carótida. Além disso, existe uma associação entre as formas mais severas de periodontite e um aumento da EIM (indicador de aterosclerose).

Palavras-chave: Periodontite; Aterosclerose

Aim:

1. Assess the prevalence of periodontitis in patients who undertake the ecco-Doppler cervical examination;
2. Assess if any association exists between the periodontitis and the presence of atherosclerosis (including sub-clinical) at the carotid artery in a population of patients who the ecco-Doppler cervical examination;
3. Relate the degree of atherosclerosis with the severity of periodontitis.

Material e methodos:

50 patients who underwent ecco-Doppler cervical examination at the Neurosonology Unit from the Department of Neurology - Hospital S. João in June, July, August and September 2009, in an outpatient setting, which complied with the criteria of inclusion/exclusion and who signed informed consent were included.

These patients were carried out intra-oral examination to determine the presence or absence of periodontitis and its severity. The periodontal examination consisted on the determination of indices of plaque and bleeding after probing and the depth of probing and gingival recession on 6 points for all teeth.

The ecco-Doppler examination was performed always by the same expert and using the same machine (Philips Ultrasound HDI 5000).

The periodontal evaluation was carried out by the same Dentist who didn't know the result from ecco-Doppler.

After both tests performed, the patients were divided into two groups: group test - the thickness of complex intima-media  $\geq 1$  mm or with a atheroma plate and control group - the thickness of complex intima-media  $< 1$  mm and without atheroma plate.

## Results:

About 30% of subjects had a thickening of the IM<1 mm (control group) and 70% a thickening IM $\geq$ 1mm or atheroma plate (test group). In the control group the majority of patients had mild periodontitis, in the group of patients with IMT $\geq$ 1 mm (test group) the majority of them had moderate periodontitis and in the group of patients with atheroma plaque (test group) the majority had severe periodontitis, the differences were statistically significant ( $p=0,007$ ).

In those patients with prior stroke there was a significant correlation between the EIM and presence of periodontitis ( $P<0.001$ ).

## Conclusion:

The presence of periodontitis is associated with the presence of atherosclerosis (including sub-clinical) in the carotid artery. Moreover, there is an association between more severe forms of periodontitis and increased thickness of complex intima-media (indicator of atherosclerosis).

Key-words: Periodontitis; Atherosclerosis

**Aos meus Pais e Irmãos**

**Ao Ricardo**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Senhor Prof. Doutor Luís Martins, orientador do trabalho.

À Senhora Dra. Elsa Azevedo, responsável pela Unidade de Neurossonologia do Hospital de S. João, no Porto.

À Senhora Prof. Doutora Carolina Garrett, directora do S. Neurologia do Hospital de S. João, no Porto.

À Técnica Rosa Santos, Técnica de Cardiopneumologia da Unidade de Neurossonologia do Hospital de S. João, no Porto.

A toda a equipa do Serviço de Neurologia do Hospital de S. João, no Porto, em especial ao Senhor Enfermeiro Delfim Oliveira, Enfermeiro-Chefe do Serviço de Neurologiado Hospital de S. João, no Porto.

Ao conselho de administração e à comissão de ética do Hospital de S. João no Porto.

A todos os pacientes que aceitaram colaborar com o nosso trabalho.

O meu muito obrigado!

“Existem diversos tipos de curiosidade; uma de interesse, que nos leva ao desejo de aprender o que nos pode ser útil, e outra, de orgulho, que provém do desejo de saber o que os outros ignoram”

Joseph Addison

**ÍNDICE**

<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>10</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO - I .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO - II.....</b>	<b>16</b>
<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>16</b>
1. ATEROSCLEROSE .....	16
3. PERIODONTITE E ATEROSCLEROSE .....	27
4. PERIODONTITE E ESPESSAMENTO DA ÍNTIMA-MÉDIA CAROTIDEA.....	34
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	35
5.1 MATERIAL.....	35
5.2 MÉTODOS .....	37
6. RESULTADOS.....	42
7. DISCUSSÃO .....	57
8. LINHAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURAS.....	62
<b>CAPÍTULO - III .....</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>CAPÍTULO - IV .....</b>	<b>64</b>
<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>64</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>73</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Diminuição do lúmen arterial por aterosclerose.....</i>	<i>18</i>
<i>Figura 2. Periodonto saudável .....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 3. Modelo de patogénese da doença periodontal (Kornman &amp; Page, 1997) .....</i>	<i>26</i>

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<i>Gráfico 1. Distribuição de pacientes, em percentagem (%), por género e por grupo de estudo .....</i>	<i>43</i>
<i>Gráfico 2. Distribuição de pacientes por grupo de estudo relativamente à idade .....</i>	<i>44</i>
<i>Gráfico 3. Comparação por grupos, entre pacientes com 50 anos ou mais e pacientes com menos de 50 anos.....</i>	<i>44</i>
<i>Gráfico 4. Distribuição de pacientes, em percentagem (%), por profundidade de sondagem e por grupo de estudo .....</i>	<i>45</i>
<i>Gráfico 5. Distribuição da média do índice de placa da amostra, por grupos .....</i>	<i>47</i>
<i>Gráfico 6. Distribuição da média do índice de hemorragia da amostra, por grupos ...</i>	<i>48</i>
<i>Gráfico 7. Distribuição de frequência (%) de pacientes segundo a severidade da periodontite e por grupos de estudo.....</i>	<i>49</i>
<i>Gráfico 8. Distribuição de casos relativos às condições médicas observadas por grupo de estudo e severidade da periodontite: a) leve; b) moderada; e c) severa .....</i>	<i>52</i>
<i>Gráfico 9. Distribuição da amostra por grupos, relativamente às diferentes variáveis médicas.....</i>	<i>54</i>
<i>Gráfico 10. Distribuição da amostra de pacientes que sofreram AVC, por grupos, relativamente à severidade da periodontite.....</i>	<i>55</i>
<i>Gráfico 11. Distribuição da amostra por grupos, relativamente à severidade da doença periodontal e às diferentes variáveis médicas .....</i>	<i>56</i>

**LISTA DE ABREVIATURAS**

Academia Americana de Periodontologia	-	AAP
Acidente vascular cerebral	-	AVC
Diabetes Mellitus	-	DM
Doenças cardiovasculares	-	DCV
Enfarte agudo de miocárdio	-	EAM
Espessura da íntima-média	-	EIM
Extracto sócio-económico	-	ESE
Fluído crevicular gengival	-	FCG
Hipertensão arterial	-	HTA
Índice de hemorragia após sondagem	-	HPS
Índice de placa	-	IP
Íntima-média	-	IM
Metaloproteínases	-	MPM
Nível de inserção clínico	-	NIC
Organização Mundial de Saúde	-	OMS
Profundidade de sondagem	-	PS
Prostaglandina E <sub>2</sub>	-	PgE <sub>2</sub>
Recessão gengival	-	RG

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial com conseqüências particularmente importantes nos países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento aonde são a principal causa de morte.

A nível mundial, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a cardiopatia isquémica e o acidente vascular cerebral (AVC) continuam a ser responsáveis por mais mortes (12,2% e 9,7%, respectivamente) do que todas as neoplasias juntas. No ano de 2004, essas duas patologias, conjuntamente com a Diabetes Mellitus (1,9%) e a hipertensão arterial (1,7%), representaram 25,5% das mortes ocorridas em todo o mundo e, apesar dos avanços incessantes nas áreas da prevenção, diagnóstico e tratamento, estima-se que essa percentagem atinja os 31,7% de todas as mortes no ano 2030. (WHO, 2008)

Em Portugal, as DCV, no seu conjunto, também são a principal causa de morte e constituem uma importante causa de incapacidades permanentes, física e mental. Mas, em contraste com o que ocorre nos outros países da União Europeia e na maioria dos países ocidentais, (DGS, 2006) a primeira causa de morte no nosso país não é o enfarte agudo do miocárdio (EAM) mas sim o acidente vascular cerebral apresentando uma taxa de mortalidade de 154/100.000 habitantes; esta taxa, muito superior à do EAM (82/100.000 habitantes), é uma das mais elevadas da União Europeia. Segundo os últimos dados publicados pela Direcção Geral da Saúde, o acidente vascular cerebral foi responsável por 16.280 mortes no ano de 2005 (DGS/DSEES, 2006) e de acordo com a Sociedade Portuguesa de AVC esta patologia é anualmente responsável pelo internamento de mais de 25.000 doentes e por um elevado número de situações de incapacidade permanente (aproximadamente 50%).

As DCV devem-se essencialmente à aterosclerose – fenómeno vascular com início numa fase precoce da vida e de progressão silenciosa durante décadas - e o seu

papel como factor de risco para a ocorrência de AVC bem como de EAM encontra-se extensivamente documentado na literatura.

A aterosclerose é uma patologia multifactorial que atinge os vasos sanguíneos, principalmente as artérias que irrigam o cérebro, o coração e os membros inferiores e à qual estão associados diversos factores de risco entre os quais se salientem a hipertensão arterial (HTA), a dislipidemia, a Diabetes Mellitus (DM), a obesidade e o consumo de tabaco.

Estudos recentes, ao relacionarem a aterosclerose com patologias de carácter infeccioso confirmam em certa medida o clássico conceito de Virchow de que a doença aterosclerótica tem características de uma doença inflamatória crónica que afecta a parede das artérias, observando-se formação de depósitos de substâncias (gorduras, colesterol) e células nas paredes das artérias, tornando progressivamente menor o seu calibre o que vai dificultar a circulação sanguínea. (Simonka, Skaleric, & Hojs, 1988) (Chiu, 1999) (Loos *et alii.* 2000) (Kinane & Lowe, 2000) (Libby, Ridker, & Maseri, 2002) (Bahekar *et alii.* 2007)

Desde os finais da década de oitenta, diversos trabalhos e estudos relacionam uma saúde oral deficiente com a DCV e, neste contexto, a doença periodontal – definida como inflamação crónica das gengivas e das estruturas anatómicas de suporte dos dentes – mais especificamente, a periodontite, tem vindo a assumir um lugar de destaque como factor eventualmente implicado na etiopatogenia da aterosclerose. (Simonka, Skaleric, & Hojs, 1988) (Chiu, 1999) (Kinane & Lowe, 2000)

Por um lado, a periodontite crónica ocorre necessariamente pela presença de bactérias com baixa patogenicidade e, por outro lado, alguns estudos já identificaram patogéneos orais nas placas de ateroma. Além disso a resposta auto-imune na qual anticorpos específicos reagem às bactérias periodontais e às proteínas pró-inflamatórias intervenientes em acidentes vasculares cerebrais foram identificadas por alguns outros estudos. (Chiu, 1999)

Da revisão da bibliografia existente acerca das diferentes teorias atinentes à determinação de uma possível correlação entre o grau de severidade da periodontite e a presença de aterosclerose constata-se que essa relação positiva é apenas determinada

para as formas mais severas da patologia oral. Contudo, fica por relacionar o grau de aterosclerose com os graus de severidade da periodontite. Neste sentido, propusemo-nos com este trabalho avaliar os seguintes objectivos:

### OBJECTIVOS

1. Avaliar a prevalência de periodontite, em pacientes que realizem o exame de *eco-Doppler* cervical;
2. Avaliar se existe uma associação entre a periodontite e a presença de aterosclerose (incluindo sub-clínica) a nível da artéria carótida numa população de pacientes que realizaram o exame de *eco-Doppler* cervical;
3. Relacionar o grau de aterosclerose com o grau de severidade da periodontite.

## 1. ATEROSCLEROSE

### 1.1 DEFINIÇÃO

O termo aterosclerose é uma designação abrangente que engloba várias doenças em que há atingimento das diferentes camadas das paredes das artérias e nas quais ocorre um espessamento da parede arterial e, em consequência, se verifica a perda de elasticidade da mesma. Trata-se de uma doença degenerativa na qual os lipídeos e outras substâncias se acumulam por baixo do revestimento interno das paredes arteriais (endotélio). Este processo é responsável pela degradação da estrutura morfológica e das funções normais das paredes dos vasos arteriais.

### 1.2 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a OMS, nomeadamente nas sociedades ocidentais, a aterosclerose é uma doença universalmente presente ocorrendo com maior ou menor grau de severidade em todos os indivíduos a partir de uma certa faixa etária. Apesar das suas principais complicações clínicas, tais como o EAM ou o AVC, ocorrerem habitualmente na meia idade ou na velhice, existem inúmeras evidências que comprovam que o processo aterosclerótico se inicia na infância ou na juventude e que vai progredindo silenciosamente durante décadas até à idade adulta (fase pré-clínica), altura em que podem surgir os sintomas e os sinais da doença e as suas consequências. Dependendo das interações entre a predisposição genética individual e os diferentes factores de risco cardiovascular, a doença pode ter a sua velocidade de desenvolvimento acelerada ou retardada.

Ela é reconhecidamente a causa primária de 50% de todas as mortes relacionadas a cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular. (Lusis, 2000)

O desenvolvimento da aterosclerose tem correlação directa com a idade e com os hábitos de vida, assim como com a hipertensão arterial, o tabagismo, o sedentarismo, a alimentação, etc. Atinge predominantemente o sexo masculino; contudo, no sexo feminino, após a menopausa, o risco cardiovascular vai aumentando progressivamente até igualar o do sexo masculino. O facto de as mulheres utilizarem parte dos lipídeos sanguíneos para a produção de hormonas femininas (estrogénios) explica, pelo menos parcialmente, essas diferenças de incidência da doença. Na velhice, independentemente do sexo, a presença de aterosclerose em todos os indivíduos é praticamente a regra.

## 1.2 FACTORES ANATÓMICOS

O diâmetro das artérias varia entre os 3cm e valores inferiores a 1 mm. As suas paredes são formadas por três camadas compostas por vários tecidos dos quais advêm as suas características:

- A túnica íntima, a mais interna, é formada por uma camada de células epiteliais planas, endotélio, disposta sobre uma membrana basal rodeada por fibras longitudinais;
- A túnica média é formada por duas finas camadas elásticas, uma interna e outra externa, e por uma camada mais espessa composta por fibras musculares lisas e elásticas transversais;
- A túnica adventícia, a mais externa, é uma membrana formada por tecido conjuntivo que confere resistência à artéria. Além disso, é através desta camada que penetram os vasos sanguíneos que irrigam as próprias artérias e os nervos que regulam a sua dilatação e contracção.

Utilizando ultrassons é possível visualizar as várias camadas constituintes das artérias. O *eco-Doppler*, exame complementar de diagnóstico, não invasivo, permite através dos ultra-sons avaliar em tempo real o estado anatómico e hemodinâmico da circulação e determinar a espessura da íntima-média (EIM) - compreende o tecido entre

a interface lúmen-artéria (íntima) e a interface média-adventícia. Ultrassonograficamente estes limites são distintos, através de dupla linha e a placa de ateroma pode ser bem identificada por este método, definindo-se como uma estrutura focal salientando-se no lúmen arterial em pelo menos 0,5mm ou 50% da EIM circundante, ou ultrapassando o valor de 1,5mm da EIM.



Figura 1. Diminuição do lúmen arterial por aterosclerose

#### 1.4 FACTORES DE RISCO

A aterosclerose é uma doença multifactorial, que resulta de uma série de respostas celulares e moleculares à agressão vascular. (Hackam & Anand, 2003)

O desenvolvimento do processo aterosclerótico tem o seu início em estímulos físicos e/ou químicos que agredem as células endoteliais (ex. hipertensão arterial) facto que desencadeia diversos fenómenos humorais e celulares os quais induzem alterações importantes nas funções normais do endotélio vascular. Esta situação é designada por disfunção endotelial.

O processo aí iniciado é acelerado quando a pressão arterial se eleva, pelo tabagismo, quando existe muito colesterol em circulação e na presença de Diabetes Mellitus. De salientar que a associação de mais do que um desses factores leva a um agravamento exponencial da situação. Por estas circunstâncias se correlacionarem intimamente com o risco de desenvolvimento de doença da árvore vascular arterial, e

consequentemente de doença cardíaca, cerebral e renal, são designadas genericamente por "factores de risco cardiovascular".

O risco de desenvolver aterosclerose é assim influenciado por factores genéticos, anatómicos, fisiológicos e ambientais nos quais se incluem, para além do avanço da idade e o sexo, a hipertensão arterial, as alterações na concentração lipídica a nível sanguíneo (colesterol), o tabagismo, a Diabetes Mellitus, a obesidade, o sedentarismo, o stress e a história individual de doença cardiovascular prévia. A existência de familiares próximos que tenham desenvolvido aterosclerose numa idade ainda jovem, ao constituir um possível reflexo do perfil genético individual, também aumenta o risco de aterosclerose.

Porque a inflamação desempenha um papel fundamental na aterogénese e nas suas complicações clínicas, diversos investigadores têm tentado identificar causas potenciais de inflamação crónica, incluindo a possibilidade da infecção crónica devida a vários agentes. Estudos efectuados no final da década de oitenta demonstraram a ligação entre doença periodontal e o enfarte do miocárdio pelo que a possível associação entre infecção de baixa patogenicidade, micro-inflamação crónica e aterosclerose passou a ser uma teoria atractiva para explicar a patogénese da aterosclerose e conta com vários defensores. A libertação na corrente sanguínea de bactérias de baixa patogenicidade ou de vírus e de mediadores pró-inflamatórios (citocinas e endotoxinas), ao ocasionarem a libertação de reactantes de fase aguda (ex. proteína C reactiva, interleucinas e outros biomarcadores inflamatórios), podem conduzir ao aumento da actividade inflamatória nas lesões ateroscleróticas condicionando a sua progressão. (Nauom *et alii*. 2006)

## 1.5 PATOGÉNESE

Apesar de a sua origem ser controversa, a inflamação crónica desempenha um papel central na patogénese da aterosclerose e na aterotrombogénese e as relações positivas entre micro-inflamação sistémica crónica e desfechos cardiovasculares adversos estão bem demonstradas sendo actualmente um facto amplamente reconhecido e aceite. (Libby, Ridker, & Maseri, 2002)

A aterosclerose agride essencialmente a camada íntima da artéria (endotélio) e a formação de placas de ateroma (acumulações intraparietais de lípideos, células inflamatórias, células musculares lisas, células conjuntivas, tecido fibroso e cálcio) é um processo complexo. Elas podem localizar-se em qualquer artéria de grande e médio calibre mas, geralmente, surgem nos locais de ramificação da árvore arterial, presumivelmente porque a turbulência do fluxo sanguíneo e as forças aí geradas lesam a parede arterial, nomeadamente o endotélio, favorecendo a lesão das células endoteliais. Devido à disfunção endotelial, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) penetram na parede do vaso, atravessando o endotélio disfuncionante, e chegam à túnica média da parede arterial, local aonde são fagocitadas pelos monócitos que migram da corrente sanguínea para o interior da parede arterial. Estas células que acumulam lípideos no seu interior (células espumosas) constituem um poderoso estímulo para as reacções celulares e moleculares subsequentes e que vão ser responsáveis pela formação e desenvolvimento das placas ateroscleróticas. (Libby, Ridker, & Maseri, 2002) As células espumosas são derivadas dos macrófagos (monócitos e linfócitos sanguíneos e células musculares lisas da parede arterial) que contêm gotículas de gordura, principalmente sob a forma de colesterol livre e esterificado. Este colesterol é derivado do sangue e não produzido no local.

As artérias afectadas pela aterosclerose perdem a sua elasticidade e, à medida que as placas de ateroma se desenvolvem e aumentam de tamanho, tornam-se mais estreitas.

A lesão aterosclerótica típica das formas avançadas da doença é a denominada placa fibrosa - formação esbranquiçada que se salienta do lúmen do vaso. Ela é recoberta por uma capa fibrosa e consiste em várias camadas de células embebidas numa matriz extracelular de tecido conjuntivo denso, ao lado de lamínulas de material amorfo, proteoglicanos, fibras de colágeno e células musculares lisas. No interior da placa, abaixo da capa fibrosa, há um acúmulo das células espumosas, íntegras ou rotas, e de tecido conjuntivo. No centro da placa fibrosa existe uma área de tecido necrótico, de cristais de colesterol extracelular e de cálcio.

Esta patologia pode afectar qualquer artéria e evolui em duas fases: (Badimon *et alii*. 1993) (Fuster, 1994)

A fase **“aterosclerótica”** na qual, sob a influência dos “factores de risco aterogénicos” clássicos, predomina a formação anatómica da lesão aterosclerótica e que pode levar décadas a evoluir. A sua evolução geralmente não é acompanhada de manifestações clínicas dramáticas;

A fase **“trombótica”** na qual a influência dos “factores de risco trombogénicos” determinam a formação aguda de um trombo sobre a placa de ateroma ulcerada, fenómeno este directamente ligado a eventos agudos como enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita. Os dois primeiros são habitualmente desencadeadas por uma redução abrupta e significativa do lúmen do vaso devida à formação local de um trombo. (Terra & Ehlers, 1998)

Em resumo, o espessamento da camada íntima-média das artérias ocorre como consequência da formação de placas de ateroma. A acumulação especialmente de lípidos de baixa densidade molecular sob a túnica íntima da parede arterial acontece como resultado de danos no revestimento interno da artéria e facilita a entrada de partículas lipídicas e de células sanguíneas para a parede arterial. A placa de ateroma forma-se, então, como consequência do processo inflamatório crónico que ocorre após a oxidação dessas partículas. Este processo, dependendo da estabilidade das placas formadas, pode ter uma série de consequências. Uma placa de ateroma estável (muito tecido fibroso e actividade inflamatória reduzida) pode ter um crescimento contínuo que conduzirá ao longo do tempo a uma diminuição do lúmen da artéria envolvida o que dificultará, em maior ou menor grau, o fluxo sanguíneo. Este tipo de placa raramente tem consequências dramáticas já que o seu aumento não conduz necessariamente à obstrução completa da artéria. Contudo, uma placa instável (caracterizada por pouco tecido fibroso e uma grande actividade inflamatória), mesmo de pequena dimensão, pode romper e expor o seu conteúdo ao fluxo sanguíneo. Esta situação é extremamente mais perigosa uma vez que o material constituinte da placa é altamente trombogénico e ao desencadear factores plaquetários e factores da coagulação origina a formação de trombos que bloqueiam o fluxo sanguíneo a jusante da lesão. As suas consequências são imediatas e, dependendo da artéria afectada, pode ocorrer um AVC ou um EAM.

## 2. DOENÇA PERIODONTAL

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA

A interpretação dos dados epidemiológicos da doença periodontal é difícil particularmente devido às diferentes metodologias utilizadas nos estudos publicados. (Papapanou, 1996)

No entanto, actualmente, encontra-se bem documentado que apenas 5% a 15% de qualquer população apresenta periodontite generalizada severa. Contudo, se nos referimos às formas ligeiras desta patologia ela torna-se quase universal na população adulta mundial, com especial prevalência nos indivíduos de raça negra. (AAP, 2005)

Os pacientes com doença periodontal partilham muitas características comuns aos pacientes com doença cardiovascular: tendem a ser mais idosos, são predominantemente do sexo masculino, pertencem a estratos sócio-económicos mais baixos e possuem hábitos pouco saudáveis, particularmente os hábitos tabágicos.

### 2.2 FACTORES DETERMINANTES

Considerando factores específicos como a idade, sexo, estrato sócio-económico (ESE) e predisposição genética podemos afirmar que:

- esta patologia está directamente relacionada com a idade;
- a periodontite é mais prevalente em homens do que em mulheres;
- tal como inúmeras outras patologias parece existir uma relação de causa efeito entre ESE e doença periodontal, sendo os estratos sócio-económicos mais desfavorecidos os mais afectados pela patologia. Contudo, não podemos esquecer que existirão uma série de factores de confusão associados a esta relação;

- a predisposição genética parece ser um factor importante para o início e progressão da doença. Contudo, são necessários mais estudos, especialmente epidemiológicos para comprovar esta relação. (AAP, 2005)

### 2.3 FACTORES ANATÓMICOS

O periodonto é constituído por gengiva, ligamento periodontal, cimento radicular e osso alveolar proporcionando a inserção dos dentes nos maxilares e permitindo manter a integridade da mucosa mastigatória.

O periodonto constitui uma unidade de desenvolvimento, biológica e funcional, que sofre alterações com a idade e se encontra sujeita a mudanças morfológicas e funcionais, decorrentes, quer de processos fisiológicos, quer de processos patológicos.



Figura 2. Periodonto saudável

## 2.4 FACTORES DE RISCO

A presença de **placa bacteriana** é indispensável ao início e progressão da doença periodontal. Contudo, apesar de existir uma relação clara entre gengivite e má higiene oral o mesmo não é tão evidente quando se trata da periodontite.

No que se refere a uma **microflora** específica a verdade é que nas situações de periodontite se verifica a presença de patógenos específicos – bactérias aeróbias Gram negativas, sendo os grupos predominantes os seguintes: *Aggregatibacterium actinomycetemcomitans*; *Bacterioides forsythus*; *Porphyromonas gingivalis*; *Prevotella intermedia*; *Fusobacterium nucleatum*; *Campylobacter rectus*; *Treponema denticola*.

### Tabaco

A evidência científica sugere que o tabaco pode afectar a vascularização e as respostas imune e inflamatória através da acção sobre citocinas e moléculas de adesão. Clinicamente, inúmeros estudos clínicos apontam o tabaco como sendo o maior factor de risco para a periodontite. (Kinane, Berglundh, & Lindhe, 2003) (AAP, 2005)

## 2.5 PATOGÉNESE

A doença periodontal é uma doença sito-específica, que evolui continuamente com períodos de exacerbação e de remissão, (Jeffcoat & Reddy, 1991) e cuja progressão é favorecida pelas características morfológicas dos tecidos afectados. Esta patologia resulta de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e seus produtos. (Kinane, Berglundh, & Lindhe, 2003) A forma como cada indivíduo reage à presença das bactérias depende, por um lado, das suas próprias características (Løe, Anerud, Boyse, & Morrison, 1986) (Papapanou, Wennstrom, & Grondhal, 1988) e, por outro, das características das bactérias presentes. (Haffajee & Socransky, 1994) (Winkelhoff, Rams, & Slots, 1996)

O processo de patogénese da doença periodontal inicia-se quando ocorre um desequilíbrio entre as bactérias e as defesas do hospedeiro. Em consequência disto o indivíduo inicia uma resposta de defesa.

Embora o mecanismo de defesa inicial resida na resposta inflamatória que se manifesta clinicamente como gengivite, o processo inflamatório desencadeado pode não ser suficiente para impedir o avanço da patologia. Assim, segue-se um processo imunológico, mais destrutivo, e as lesões superficiais causadas pela primeira linha de defesa tornam-se mais profundas. O processo inflamatório culmina, então, com a instalação de uma periodontite.

A primeira protecção contra os microrganismos provém da superfície epitelial. Esta superfície além de funcionar como uma barreira física, apresenta ainda compostos químicos, provenientes da saliva e do fluído crevicular gengival (FCG) - constituído por componentes bactericidas e quimiotáxicos dos polimorfonucleares neutrófilos - que auxiliam na defesa. Estes leucócitos, predominantes no FCG, libertam as metaloproteínases (MPM) que levam à destruição do colagénio.

As células epiteliais respondem à presença de bactérias produzindo citocinas e outras moléculas que induzem, ou potenciam, a resposta inflamatória e a quimiotaxia para as células de defesa.

Juntamente com as restantes células envolvidas, fibroblastos e monócitos, as células epiteliais são estimuladas a libertar prostoglandinas, especialmente prostoglandina E<sub>2</sub> (PgE<sub>2</sub>), que por sua vez induzem a libertação de citocinas que conduzem à reabsorção óssea através da estimulação dos osteoclastos. Estas células, bem como os fibroblastos, ainda que indirectamente, levam também à lise do colagénio por estimulação das MPM, através da PgE<sub>2</sub>. (Offenbacher, Heasman, & Collins, 1993)

A formação de bolsas periodontais, com perda óssea e uma contínua migração apical do epitélio, oferece menos resistência aos agentes agressores, o que perpetua o processo terminando com a destruição dos componentes do periodonto. (Kaldahl *et alii*. 1996)

A resposta imune de cada indivíduo apresenta um papel importante no início e progressão desta doença, como foi referido anteriormente, e é influenciada por factores de risco, biológicos e comportamentais. (Kornman & Page, 1997)

## Periodontite e Aterosclerose



Figura 3. Modelo de patogênese da doença periodontal (Kornman & Page, 1997)

A resposta do hospedeiro inclui o recrutamento de neutrófilos, produção de anticorpos protectores e possibilidade de libertação de citocinas anti-inflamatórias incluindo o factor de alteração do crescimento- $\beta$ , interleucina-4, interleucina-10, e interleucina-12. A perpetuação da resposta do hospedeiro devido à persistência de bactérias leva a uma ruptura dos mecanismos hemostáticos e resulta na libertação de mediadores como citocinas pro-inflamatórias como interleucina-1, interleucina-6, factor de necrose tumoral- $\alpha$ , proteases (metaloproteinases) e prostaglandinas em especial  $\text{PgE}_2$  que podem levar à destruição da matriz extracelular na gengiva e estimular a reabsorção óssea. (Offenbacher, Heasman, & Collins, 1993)

### 3. PERIODONTITE E ATEROSCLEROSE

Diversos escritos egípcios, hebraicos, romanos e gregos manifestavam já a crença de que as doenças da cavidade oral poderiam afectar a saúde em geral.

Contudo, e de acordo com Williams e Paquett foram Mattila e col. que despertaram, em 1989, a comunidade científica para uma possível associação entre a periodontite e as doenças cardiovasculares. Nesse estudo, os autores avaliaram 100 pacientes com enfarte agudo de miocárdio e 102 controlos e verificaram que a saúde oral dos pacientes que sofreram EAM era significativamente pior do que a dos controlos. (Williams & Paquett, 2008)

Desde então diversos estudos observacionais e de intervenção, bem como algumas revisões da literatura e meta-análises, têm sido realizados.

#### **ESTUDOS OBSERVACIONAIS:**

##### **- Doenças cardiovasculares**

Em 1996, Beck et col. verificaram uma associação positiva entre perda dentária e doenças cardiovasculares, bem como um aumento da incidência de doença cardíaca isquémica em pacientes que apresentavam perda óssea avaliada radiograficamente, sendo que para perdas superiores a 40% parece existir ainda um aumento na incidência da mortalidade por doença cardíaca isquémica. (Beck *et alii.* 1996)

Em 2001 Jasson e col. descreveram uma correlação estatisticamente significativa entre a presença de tártaro dentário e, globalmente, uma pior saúde oral e uma mortalidade cardiovascular mais elevada. (Jansson *et alii.* 2001)

Os estudos de Geismer e col. e de Briggs e col demonstraram uma associação positiva entre doença periodontal e DCV. Contudo, o primeiro trata-se de um estudo de

caso-controlo realizado na população norueguesa e afirma que esta associação é dependente principalmente da idade (>60anos) e também da presença de Diabetes Mellitus e de hábitos tabágicos. Em oposição, o segundo, efectuado na população irlandesa, verificou uma associação positiva e independente dos factores de risco para DVC, entre eles a Diabetes Mellitus. (Geismar, *et alii.*, 2006) (Briggs, *et alii.*, 2006)

No ano seguinte, Tabrizi e col. estudaram uma população de gémeos monozigóticos, um como DCV e outro sem DCV, e verificaram a existência de uma maior incidência e gravidade de doença periodontal nos indivíduos com doença cardiovascular. (Tabrizi, *et alii.*, 2007)

Rufail e col. avaliaram a relação entre lipoproteínas aterogénicas de baixa densidade e a presença de periodontite verificando que esta se encontra associada a níveis plasmáticos mais elevados de proteínas aterogénicas. (Rufail, *et alii.*, 2007)

Bulhin e col. estudaram a relação entre os níveis plasmáticos de alguns marcadores de risco para a DCV e a presença de periodontite severa e sugeriram que o aumento de alguns destes marcadores, verificados nestes pacientes em oposição ao verificado nos controlos, pode contribuir para aumentar o risco de DCV nos casos de periodontite severa. (Buhlin, *et alii.*, 2009)

### **- Doença coronária**

Associação entre periodontite e a doença arterial coronária, especificamente, foi avaliada por DeStefano e col. num estudo com um *follow-up* de 14 anos e uma amostra constituída por 1000 pacientes. Nesse trabalho, os autores observaram que os indivíduos que apresentavam bolsas periodontais tinham um risco aumentado em 25% para a doença coronária. (DeStefano, *et alii.*, 1993)

Em 1996, avaliando a perda dentária referida pelos 70000 pacientes inquiridos, Joshipura e col. não encontraram uma associação significativa entre ambas as patologias. (Joshipura, *et alii.*, 1996)

Mais tarde, Mendez e col., indicaram a doença periodontal como sendo um factor de risco significativo para a doença arterial periférica. (Mendez, *et alii.*, 1998)

#### **- Acidente vascular cerebral**

Em 1997 Grau e col. avaliaram uma possível associação entre saúde dentária e acidente vascular cerebral verificando que o risco de AVC isquémico se encontra associado a uma pior condição de saúde oral. (Grau, Buggle, & Siegler, 1997)

Ainda nesse ano, Howell e col avaliaram ao longo de 12,3 anos uma amostra de 22017 pacientes do sexo masculino e verificaram que não existe uma associação entre a presença de doença periodontal e EAM, AVC ou morte por doença coronária. (Howell, *et alii.*, 2001)

#### **ESTUDOS DE INTERVENÇÃO:**

Ide e col. num estudo de intervenção observaram que o impacto do tratamento periodontal não era significativo na diminuição dos níveis de marcadores inflamatórios sistémicos e de cardiovascular. (Ide, *et alii.*, 2003)

Contudo, mais tarde Seinost e col. com um estudo piloto sugeriram que o tratamento periodontal conduz a alterações benéficas na disfunção endotelial. (Seinost, *et alii.*, 2005) (Elter, *et alii.*, 2006)

Taylor e col. concluíram que o tratamento periodontal (especificamente a exodontia de todos os dentes afectados periodontalmente) pode diminuir o risco de DCV, uma vez que se observa uma diminuição significativa dos marcadores sistémicos inflamatórios/trombóticos a nível plasmático após as exodontias. (Taylor, *et alii.*, 2006)

No ano seguinte, dois novos estudos de intervenção: Tonetti e col. e Blum e col. verificaram que o tratamento periodontal pode reverter a aterosclerose melhorando a

elasticidade das artérias (Tonetti, *et alii.*, 2007) e a função endotelial (Tonetti, *et alii.*, 2007) (Blum, *et alii.*, 2007).

Um estudo piloto de 2009, no qual foram tratados pacientes apresentando periodontite leve a moderada mas sistemicamente saudáveis, sugeriu que o EIM diminuía significativamente em diferentes locais da artéria carótida. (Piconi, *et alii.*, 2009)

### **REVISÕES DA LITERATURA E META-ANÁLISES:**

A Academia Americana de Periodontologia (AAP) recomenda que tanto os pacientes como os profissionais de saúde oral devem ser informados de que a intervenção periodontal pode prevenir o aparecimento e/ou retardar a progressão de doenças induzidas pela aterosclerose. Esta recomendação tem por base os estudos incluídos na revisão sistemática de Scannapieco e col. (2003) e a conclusão referida por este trabalho, apesar do mesmo não incluir nenhum ensaio clínico randomizado de intervenção (por não existirem até então). (Scannapieco, Bush, & Paju, 2003)

Ainda neste ano, uma meta-análise incidindo sobre 9 estudos de *cohort* prospectivos conclui que existe uma pequena associação positiva entre doença periodontal e doenças cardiovasculares, sendo que a doença periodontal aumenta em 19% o risco futuro de DCV. (Janket, *et alii.*, 2003)

Em 2004 Khader e col. concluem que a doença periodontal aumenta o risco de doença cardíaca, coronária e cerebrovascular; essas conclusões assentam na análise e ponderação dos resultados de 11 estudos observacionais. (Khader, Albashaireh, & Alomari, 2004)

Desde a revisão sistemática de Scannapieco e col. publicada em 2003, e na qual se sustenta a informação fornecida pela AAP, têm surgido diversos outros estudos. Entre eles foram publicadas novas revisões da literatura bem como revisões sistemáticas e meta-análises.

Em 2006, Dammer e Desvarieux afirmam que a evidência científica disponível até à data suporta uma associação positiva entre doença periodontal e aterosclerose/doença cardiovascular. Contudo, salientam que tal evidência não permite afirmar que o tratamento periodontal pode prevenir a ocorrência de DCV associada a aterosclerose. (Demmer & Desvarieux, 2006)

A revisão sistemática de Fardi e Papadimitrius (2007) incidiu nas conclusões apresentadas por 14 publicações, sendo que apenas incluiu dois estudos originais (ensaios clínicos randomizados). Os autores concluíram que a evidência científica que suporta uma associação entre periodontite e DCV é fraca e alertaram para a necessidade de novos estudos observacionais bem desenvolvidos e de novos estudos de intervenção. (Fardi & Papadimitriou, 2007)

Ainda em 2007, Mustapha e col. sugeriram como resultado da sua meta-análise, a qual incluiu 11 estudos (cinco de *cohort* e sete transversais), uma associação clara entre doença periodontal com altos níveis bacterianos, patologia coronária e aterogénese precoce. (Mustapha, *et alii.*, 2007)

A revisão da literatura publicada em Julho de 2008 por Niedzielska e col. concluiu-se que, até à data, não existia evidência científica inquestionável que comprovasse a existência de associação directa, positiva, entre a doença periodontal e a aterosclerose. (Niedzielska, *et alii.*, 2008)

Apesar da conclusão sugerida pela revisão anterior, a verdade é que na revisão sistemática de Mustapha e col. se sugeria a existência dessa associação. Este trabalho sendo uma revisão sistemática, ainda que incluindo estudos de *cohort* e transversais, ao estipular critérios na selecção dos estudos a incluir em meta-análises parece ter um valor científico maior. (Mustapha, *et alii.*, 2007)

A última revisão da literatura publicada até à data refere que o tratamento periodontal parece atenuar a inflamação sistémica e a disfunção endotelial. (Tonetti, 2009)

## TEORIAS

Com base nos estudos anteriormente descritos diversos autores procuraram esclarecer quais os mecanismos de associação entre periodontite e aterosclerose enquanto factor de risco para doenças cardiovasculares. Neste sentido, surgiram genericamente três teorias:

- **Teoria da invasão bacteriana**

- Efeitos directos das bactérias sobre as plaquetas;

As bactérias orais *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis* parecem capazes de expressar na sua superfície factores iniciadores da agregação plaquetária denominados *collagen-like platelet aggregation associated proteins*. (Williams & Paquett, 2008)

- Invasão e/ou acção das bactérias sobre as células endoteliais e macrófagos;

Esta teoria assume uma acção directa das bactérias e das suas toxinas no endotélio (Niedzielska, *et alii.*, 2008) e baseia-se no facto de alguns estudos demonstrarem que a *Porphyromonas gingivalis* é capaz de invadir as células endoteliais (Deshpande, Khan, & Genco, 1998), é capaz de aumentar a actividade da oxidase NADH responsável pela oxidação de lipoproteínas de baixo peso em células endoteliais humanas, *in vitro* e de induzir a expressão de ICAM-1. (Kuramitsu, *et alii.*, 2001)

Na sua base encontra-se, também, a identificação de patogéneos orais em 44% das placas de ateroma examinadas no estudo de Haraszthy e col. (Haraszthy, *et alii.*, 2000), especialmente dos patogéneos *Bacterioides forsythus* (30%) e *Porphyromonas gingivalis* (26%). (Stelzel, *et alii.*, 2002)

- **Efeitos endócrinos de mediadores pró-inflamatórios**

A sobre-regulação dos mediadores pró-inflamatórios sistêmicos no tecido vascular e o aumento de proteína C-reativa (PCR) e de fibrinogênio em pacientes com doença periodontal estão na base desta última teoria. (Slade, *et alii.*, 2000)

- **Resposta auto-imune**

Anticorpos que reagem à presença de bactérias periodontais e a proteínas intervenientes em acidentes vasculares cerebrais foram identificados nos estudos de Hinode e col. (Hinode, *et alii.*, 1998) e Sims e col. (Sims, *et alii.*, 2002);

Schett e col. (Schett, *et alii.*, 1997) sugerem também uma resposta auto-imune na qual anticorpos anti-hsp65/60 têm um papel importante.

#### 4. PERIODONTITE E ESPESSAMENTO DA ÍNTIMA-MÉDIA CAROTIDEA

O estudo piloto de Pussinen e col. foi, talvez, o precursor dos estudos seguintes que avaliaram esta possível relação. (Pussinen, *et alii.*, 2005) Contudo, já no ano 2001 surgiu o primeiro estudo, envolvendo 6000 pacientes, que tentou analisar uma possível associação entre a severidade da periodontite e o espessamento da íntima-média da artéria carótida interna e encontraram uma associação positiva entre ambas. (Beck, *et alii.*, 2001)

No ano seguinte, Persson e col. verificaram uma associação entre perda óssea e aumento de depósitos de cálcio nas paredes internas da artéria carótida. (Persson, *et alii.*, 2002)

Em 2007 Franek e col. estudando um grupo de pacientes do sexo feminino sugerem que a periodontite parece estar associada ao desenvolvimento de lesões ateroscleróticas em mulheres com lesões precoces ou sub-clínicas. (Franek, *et alii.*, 2007)

Em 2008 na avaliação de um grupo de pacientes com idades inferiores a 40 anos e sem patologias sistêmicas Cairo e col. verificaram que a periodontite severa está associada a aterosclerose sub-clínica. (Cairo, *et alii.*, 2008)

## 5. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo que realizámos foi sujeito à apreciação da Comissão de Ética do Hospital de S. João no Porto tendo obtido parecer favorável à sua realização (Anexo 1).

Além da aprovação do protocolo do estudo propriamente dito por parte da Comissão de Ética também o consentimento informado (Anexo 2) e as fichas clínicas (Anexos 3 e 4) a serem utilizados foram apresentados e aprovados pela referida entidade.

O conselho de Administração do referido Hospital, após acordo da Direcção do Serviço de Neurologia e da Unidade de Neurosonologia, consentiu a sua realização (Anexo5).

### 5.1 MATERIAL

Para participarem neste estudo foram seleccionados pacientes que realizaram o exame *eco-Doppler* cervical (incluindo carótidas comuns e/ou internas) na Unidade de Neurosonologia do Serviço de Neurologia do Hospital de S. João nos meses de Junho, Julho, Agosto e Setembro, em regime de ambulatório, no ano de 2009.

Dos pacientes avaliados, e devido aos critérios de inclusão e de exclusão, previamente estabelecidos, apenas 50 foram seleccionados para a avaliação final.

Para o presente estudo, os critérios de inclusão/exclusão definidos foram com os seguintes:

#### **Critérios de inclusão:**

Pacientes adultos ( $\geq 20$  Anos);

Pacientes que não apresentavam contra-indicações para a realização do exame oral (periodontal);

Pacientes que aceitaram o protocolo e assinaram o respectivo consentimento informado.

**Crítérios de exclusão:**

Pacientes desdentados totais;

Pacientes grávidas;

Pacientes com necessidade de profilaxia da endocardite infecciosa (exame periodontal) e que, por diversos motivos, não a efectuaram;

Pacientes com outras condições que impediam a realização do exame periodontal.

Os pacientes que cumpriam com os critérios de inclusão e exclusão, após a realização do *eco-Doppler* cervical, foram divididos em dois grupos principais:

**grupo teste**, constituído pelos pacientes cuja a espessura do complexo íntima-média foi igual ou superior a 1mm ( $\geq 1\text{mm}$ ) e/ou com placa de ateroma formada (espessura do complexo íntima-média  $\geq 1,5\text{mm}$ );

**grupo controlo**, formado pelos pacientes cuja a espessura do complexo íntima-média foi inferior a 1mm ( $< 1\text{mm}$ ) e que não apresentaram placa de ateroma formada.

## 5.2 MÉTODOS

### **Desenho do estudo**

Aos pacientes de ambos os grupos foi determinada, por ultrassonografia realizada bilateralmente, a espessura do complexo intima-média ao nível das artérias carótidas comuns e/ou carótidas internas. O exame de *eco-Doppler* foi sempre realizado pelo mesmo examinador e seguiu as normas de exame da Unidade de Neurosonologia do Serviço de Neurologia do Hospital de S. João e que obedecem às recomendações do consenso internacional recentemente publicado. (Touboul, *et alii.*, 2007)

Os dois grupos de pacientes foram depois sujeitos a um protocolo que consistiu no seguinte:

Assinatura do consentimento informado (Anexo 2);

Preenchimento de uma ficha com a história médica geral (Anexo 3);

Exame clínico periodontal de todos os dentes presentes em boca (Anexo 4).

### Determinação da espessura do complexo intima-média

O aparelho utilizado na determinação da espessura do complexo intima-média e das placas ateroscleróticas das carótidas comum e interna foi um ecógrafo com imagem modo-B de alta resolução (Ecógrafo de alta definição da Philips, modelo HDI 5000), utilizando uma sonda linear com frequência de 4-7 ou de 5-12 MHz e ajustes de foco e ganho de forma a que a aquisição de imagem fosse otimizada para cada caso.

A medição da EIM foi efectuada em plano longitudinal, perpendicular ao feixe de ultrassons, visualizando-se ambas as paredes arteriais. Em todos os casos foi determinada a EIM no centímetro distal da carótida comum. Uma vez que se utilizou o método manual, foi seleccionado o valor do ponto de maior espessura, de forma a tornar a técnica mais fidedigna e reprodutível, como avaliado previamente no Laboratório de

Ultrassonologia do Serviço de Neurologia do HSJ, através de variabilidade intra e interobservador. Nos casos em que esta espessura foi inferior a 1mm, foi avaliada a existência de valores superiores na bifurcação da carótida comum ou no segmento proximal acessível da carótida interna. Para além destas determinações de EIM, foi registada a presença de placas ateroscleróticas nas carótidas comum e/ou interna.

### **Consentimento informado**

Foram explicados, a todos os pacientes que fizeram parte do estudo, os objectivos e todos os procedimentos a realizar durante o mesmo. Cada paciente, depois de devidamente informado leu e assinou o consentimento informado, que se encontra em anexo.

### **História médica geral**

Para cada um dos pacientes preenchemos uma ficha com história médica geral contendo os seguintes dados:

- patologias sistémicas;
- tipo de medicação (nomeadamente anti-inflamatórios);
- hábitos tabágicos;
- gravidez.

### **Exame clínico periodontal**

Este exame foi efectuado em todos os dentes, de ambas as arcadas, em seis pontos por dente, com uma sonda periodontal manual *North-Carolina* (Hu-Friedy® Manufacturing INC., Chicago, USA), seguindo as recomendações descritas por G. Armitage. (Armitage, 1999)

O mesmo observador, previamente calibrado, avaliou todas as variáveis clínicas:

- índice de placa (IP);
- índice de hemorragia após sondagem (HPS);
- profundidade de sondagem (PS);
- recessão gengival (RG).

O índice de placa utilizado foi dicotômico sendo a presença ou ausência, de placa bacteriana aderida às superfícies dentárias, determinada passando a sonda periodontal pelas faces vestibular e palatina dos dentes em estudo e assinalada como presente ou ausente.

A profundidade de sondagem (medida, com a sonda periodontal manual, desde a margem gengival até à zona de maior resistência, entendida como limite inferior da bolsa periodontal, na presença de patologia periodontal, ou limite inferior do sulco gengival, em situações de saúde periodontal) e a recessão gengival (medida, também através da sonda periodontal milimetrada manual desde a junção amelo-cimentária até à margem gengival) foram medidas e permitiram determinar o nível de inserção clínico (NIC). Assim, pacientes com perda de NIC igual ou superior a 1mm foram considerados pacientes com periodontite e os pacientes que não apresentaram perda de inserção foram considerados como pacientes sem periodontite.

O diagnóstico de periodontite foi determinado seguindo os critérios de G. Armitage. (Armitage, 1999) Assim, em termos clínicos, existiam nove diagnósticos possíveis:

- periodontite generalizada severa;
- periodontite generalizada moderada;
- periodontite generalizada moderada e localizada severa;
- periodontite generalizada leve;
- periodontite generalizada leve e localizada severa;

- periodontite generalizada leve e localizada moderada;
- periodontite localizada severa;
- periodontite localizada moderada;
- periodontite localizada leve.

Contudo, por conveniência estatística, os nove níveis de diagnóstico da doença periodontal, determinados clinicamente, foram agrupados em três níveis, de acordo com a severidade da patologia. Assim, os pacientes incluídos nos níveis clínicos 4 (periodontite generalizada leve) e 9 (periodontite localizada leve) passaram a fazer parte de um grupo estatístico de pacientes com periodontite leve. Os pacientes dos grupos clínicos 2 (periodontite generalizada moderada), 6 (periodontite generalizada leve e localizada moderada) e 8 (periodontite localizada moderada) constituíram o grupo estatístico de pacientes com periodontite moderada. Os pacientes dos restantes grupos – 1 (periodontite generalizada severa), 3 (periodontite generalizada moderada e localizada severa), 5 (periodontite generalizada leve e localizada severa) e 7 (periodontite localizada severa) formaram o grupo estatístico de pacientes com periodontite severa.

### **Análise estatística**

A análise estatística dos dados foi efectuada utilizando o programa SPSS<sup>®</sup> vs.17.0 (Statistic Package for the Social Sciences) para Windows.

Considerou-se um nível de significância de 0,05 ( $\alpha=0,05$ ).

Para uma melhor e mais rápida visualização da informação apresentam-se gráficos e tabelas, contendo estas últimas as estatísticas mais relevantes (frequências, contagens e percentagens) no caso de variáveis qualitativas. No caso da variável em análise ser quantitativa apresentam-se ainda médias, medianas, mínimos, máximos, desvios-padrão e percentis 25 e 75 da distribuição.

O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para a comparação de medidas de tendência central (mediana) em mais de dois grupos, nas situações em que não se verificou a normalidade da distribuição e a homogeneidade de variâncias (avaliado pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov ( $n > 50$ ) ou pelo Teste de Shapiro-Wilk ( $n \leq 50$ )), situações em que a ANOVA não era aplicável.

Para comparação da medida de tendência central de dois grupos, sempre que se verificou a ausência de normalidade, foi escolhido o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

As variáveis categóricas foram analisadas utilizando o teste de qui-quadrado de independência e o teste de Fisher para testar a associação/independência entre grupos nas variáveis em estudo.

Em análise multivariada, para determinação de factores de risco independentes associados à doença periodontal e factores de risco associados ao espessamento da íntima-média, realizou-se a regressão logística, utilizando-se o método *backward Wald* (considerando  $p=0,05$  para entrada de factores (variáveis) e  $p=0,1$  para a sua saída).

## 6. RESULTADOS

A amostra constituída por 50 indivíduos, 25 do género masculino e 25 do género feminino, apresentou uma idade média ( $\pm$ SD) de 56,1 anos ( $\pm$ 14,8).

Cerca de 30% dos indivíduos apresentava um espessamento da IM<1mm (grupo controlo) e 70% um espessamento da IM $\geq$ 1mm ou com placa de ateroma formada (grupo teste).

Tabela 1 – Descrição demográfica e clínica dos pacientes do estudo. Para as variáveis contínuas são apresentadas as estatísticas mais relevantes (média, desvio padrão ( $\pm$ dp), mediana, percentis 25 e 75, mínimo e máximo), e para as categóricas é apresentado a frequência absoluta e a respectiva percentagem (n (%)).

		Grupo Controlo	Grupo Teste		p
		Espessamento <1 mm (n=15)	Espessamento $\geq$ 1 mm (n=18)	Placa (n=17)	
Género	masculino	4 (26,7%)	9 (50%)	12 (70,6%)	0,046 <sup>+</sup>
	feminino	11 (73,3%)	9 (50%)	5 (29,4%)	
Idade (anos)	média ( $\pm$ dp)	40,8 ( $\pm$ 11,9)	62,9 ( $\pm$ 10,4)	62,5 ( $\pm$ 10,9)	<0,001 <sup>*</sup>
	Me (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	40 <sup>b</sup> (31-52)	63 <sup>a</sup> (58-71)	64 <sup>a</sup> (55-68,5)	
	Mín-Máx	19-56	34-77	38-80	
Idade	<50 anos	11 (73,3%)	2 (11,1%)	2 (11,8%)	<0,001 <sup>+</sup>
	$\geq$ 50 anos	4 (26,7%)	16 (88,9%)	15 (88,2%)	
Fuma	Não	14 (93,3%)	18 (100%)	12 (70,6%)	0,021 <sup>++</sup>
	Sim	1 (6,7%)	(-)	5 (29,4%)	

<sup>+</sup> Teste de qui-quadrado de independência; <sup>++</sup> Teste de Fisher; <sup>\*</sup> Teste de Kruskal-Wallis; <sup>a,b</sup> - letras diferentes indicam diferenças significativas no valor mediano da idade nos respectivos grupos.

Na distribuição por grupos verificou-se que a percentagem de indivíduos do género feminino (73,3%) é superior à percentagem representada pelo género masculino (26,7%), no grupo controlo. Por outro lado, dentro do grupo teste as diferenças encontram-se apenas nos pacientes que apresentam já placa de ateroma formada, sendo que 70,6% são do género masculino e 29,4% do género feminino. As referidas diferenças são estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) em ambos os grupos do estudo (Tabela 1, Gráfico 1), permitindo afirmar que a associação observada entre variáveis mostra que os homens estão mais associados ao grupo teste (neste, ao sub-grupo com placa) e as mulheres ao controlo.

A média de idades dos pacientes do grupo teste e do grupo controlo é significativamente diferente ( $p < 0,001$ ), não sendo significativamente diferente para os pacientes com espessamento da  $IM \geq 1mm$  e com placa de ateroma formada, apresentando-se os pacientes com mais de 50 anos associados de forma estatisticamente significativa ao grupo teste ( $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

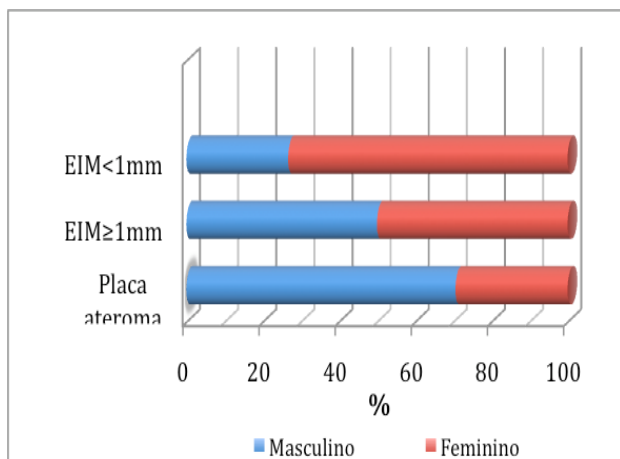


Gráfico 1. Distribuição de pacientes, em percentagem (%), por género e por grupo de estudo

### Periodontite e Aterosclerose

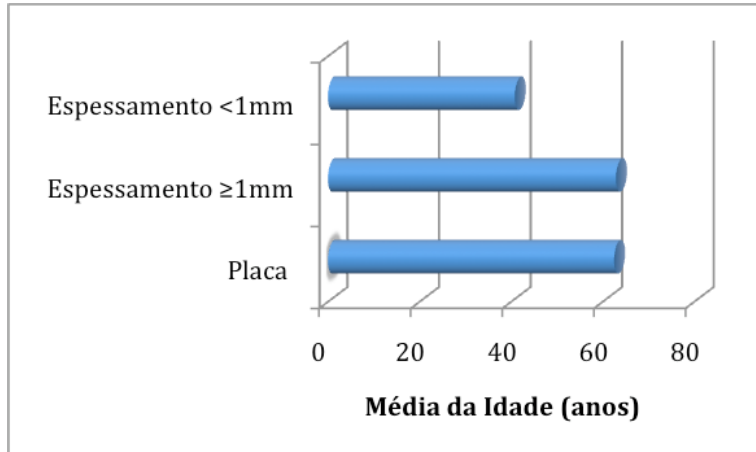


Gráfico 2. Distribuição de pacientes por grupo de estudo relativamente à idade

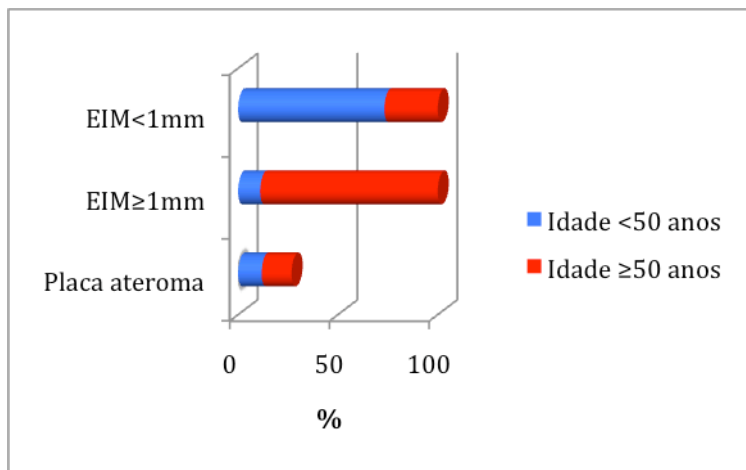


Gráfico 3. Comparação por grupos, entre pacientes com 50 anos ou mais e pacientes com menos de 50 anos

A percentagem de pacientes fumadores foi de apenas 12%.

Verificou-se que o hábito de fumar não é independente do grupo de estudo ( $p < 0,05$ ) (Tabela 1), em que no grupo controlo se encontram cerca de 93% de não fumadores e no grupo teste cerca de 29% dos fumadores (todos na situação de placa de ateroma formada).

A percentagem de locais com profundidade de sondagem (PS)  $\geq 4$ mm foi de 35,5% (dp $\pm$ 27,3%), sendo que a maioria dos casos se verificaram no grupo teste com a seguinte distribuição: 47,1% (dp $\pm$ 28,1%) e 33,9% (dp $\pm$ 34,3), no grupo de pacientes com placa de ateroma e no grupo de pacientes com EIM $\geq 1$ mm, respectivamente. No grupo controlo a percentagem foi de 24,3% (dp $\pm$ 32,9). As diferenças são estatisticamente significativas entre grupos ( $p < 0,05$ ). No que se refere ainda à PS, a restante percentagem corresponde aos locais com PS  $< 4$ mm na qual também se verificam diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) mas que tendem a diminuir desde o grupo controlo até ao grupo teste – pacientes com placa de ateroma formada (Tabela 2, Gráfico 4).

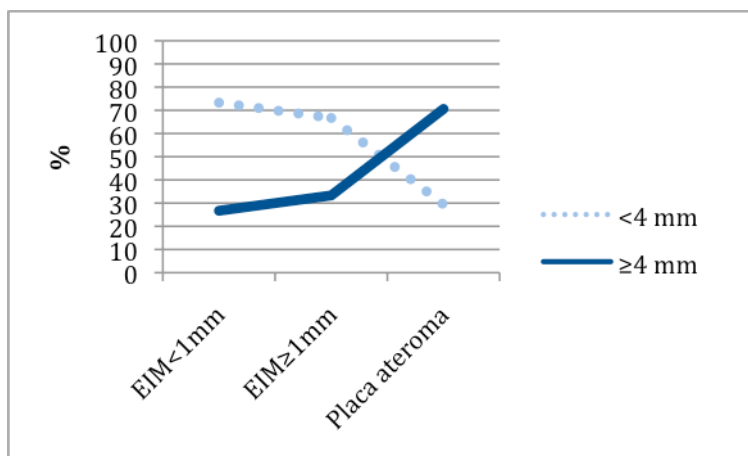


Gráfico 4. Distribuição de pacientes, em percentagem (%), por profundidade de sondagem e por grupo de estudo

Relativamente aos parâmetros periodontais, o índice de placa médio observado foi de 61,4% (dp $\pm$ 22,4%) no grupo controlo, é de 70,3 % (dp $\pm$ 27,3%) e 70,8 % (dp $\pm$ 32,2%) no grupo teste, sendo que a primeira corresponde aos pacientes com EIM $\geq 1$ mm e a segunda aos pacientes já com placa de ateroma formada. Contudo, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, teste e controlo, nem dentro do grupo teste entre pacientes com e sem placa de ateroma formada (Tabela 2, Gráfico 5).

Periodontite e Aterosclerose

Ainda no que se refere ao índice de placa este apresenta-se aproximadamente igual nos três grupos e sem qualquer influência sobre as restantes variáveis clínicas.

Tabela 2 – Descrição clínica dos pacientes do estudo. Para as variáveis contínuas são apresentadas as estatísticas mais relevantes (média, desvio padrão ( $\pm$ dp), mediana, percentis 25 e 75, mínimo e máximo), e para as categóricas é apresentado a frequência absoluta e a respectiva percentagem (n (%)).

		Grupo Controlo	Grupo Teste		<i>p</i>
		Espessamento <1 mm (n=15)	Espessamento $\geq$ 1 mm (n=18)	Placa (n=17)	
Profundidade de Sondagem (PS)	<4 mm	11 (73,3%)	12 (66,7%)	5 (29,4%)	0,023 <sup>+</sup>
	$\geq$ 4 mm	4 (26,7%)	6 (33,3%)	12 (70,6%)	
nº de pontos	média ( $\pm$ dp)	105,9 ( $\pm$ 57,2)	89,2 ( $\pm$ 47,6)	58,5 ( $\pm$ 38,1)	0,011 <sup>*</sup>
PS <4	Me (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	127 <sup>a</sup> (33-151)	107 <sup>b</sup> (67,8-123,5)	50 <sup>c</sup> (27-84)	
	Mín-Máx	1-167	0-136	0-136	
nº de pontos	média ( $\pm$ dp)	35,4 ( $\pm$ 53,1)	33,8 ( $\pm$ 33,3)	51,1 ( $\pm$ 33,3)	0,042 <sup>*</sup>
PS $\geq$ 4	Me (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	11 <sup>b</sup> (2-38)	25 <sup>b</sup> (11,5-43,5)	52 <sup>a</sup> (20,5-79)	
	Mín-Máx	0-167	0-138	5-107	
% PS $\geq$ 4	média ( $\pm$ dp)	24,3 ( $\pm$ 32,9)	33,9 ( $\pm$ 34,3)	47,1 ( $\pm$ 28,1)	0,032 <sup>*</sup>
	Me (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	9 <sup>b</sup> (1,2-29,2)	22,2 <sup>ab</sup> (8,1-48,5)	50 <sup>a</sup> (23,1-66,9)	
	Mín-Máx	0-99,4	0-100	5-100	
Índice de placa (%)	média ( $\pm$ dp)	61,4 ( $\pm$ 22,4)	70,3 ( $\pm$ 27,8)	70,8 ( $\pm$ 32,2)	0,453 <sup>*</sup>
	Me (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	67,5 (46,1-75)	73,4 (50,9-98,4)	80,7 (49,4-100)	
	Mín-Máx	13,3-100	10-100	4,6-100	
Índice de placa (%)	IP<15	1 (6,7%)	1 (5,6%)	1 (5,9%)	0,991 <sup>++</sup>
	IP $\geq$ 15	14 (93,3%)	17 (94,4%)	16 (94,1%)	
Índice de hemorragia (%)	média ( $\pm$ dp)	35,7 ( $\pm$ 26,8)	43,4 ( $\pm$ 33,2)	31,6 ( $\pm$ 25,4)	0,610 <sup>*</sup>
	Me (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	41 (10,7-61,1)	26,6 (20,7-67,5)	27,5 (10-42,3)	

Periodontite e Aterosclerose

	Mín-Máx	0-75	0-100	0-90	
Doença Periodontal	leve	8 (53,3%)	4 (22,2%)	2 (11,8%)	0,007 <sup>+</sup>
	moderada	5 (33,3%)	8 (44,4%)	3 (17,6%)	
	severa	2 (13,3%)	6 (33,3%)	12 (70,6%)	
Enfarte agudo miocárdio	Não	15 (100%)	17 (94,4%)	16 (94,1%)	0,639 <sup>++</sup>
	Sim	- (-)	1 (5,6%)	1 (5,9%)	
Acidente vascular cerebral	Não	11 (73,3%)	10 (55,6%)	13 (76,5%)	0,361 <sup>+</sup>
	Sim	4 (26,7%)	8 (44,4%)	4 (23,5%)	

<sup>+</sup> Teste de qui-quadrado de independência; <sup>++</sup> Teste de Fisher; <sup>\*</sup> Teste de Kruskal-Wallis; <sup>a,b,c</sup>- letras diferentes indicam diferenças significativas no valor mediano da variável nos respectivos grupos.

O índice de hemorragia também não apresentou diferenças estatisticamente significativas por grupo ( $p > 0,05$ ) (Tabela 2), variando dentro do grupo teste entre 31,6% ( $dp \pm 25,4\%$ ) no grupo de pacientes com placa de ateroma formada e 43,4% ( $dp \pm 33,2\%$ ) nos pacientes com  $EIM \geq 1mm$  (Gráfico 6). A média determinada para o grupo controlo foi de 35,7% ( $dp \pm 26,8\%$ ).

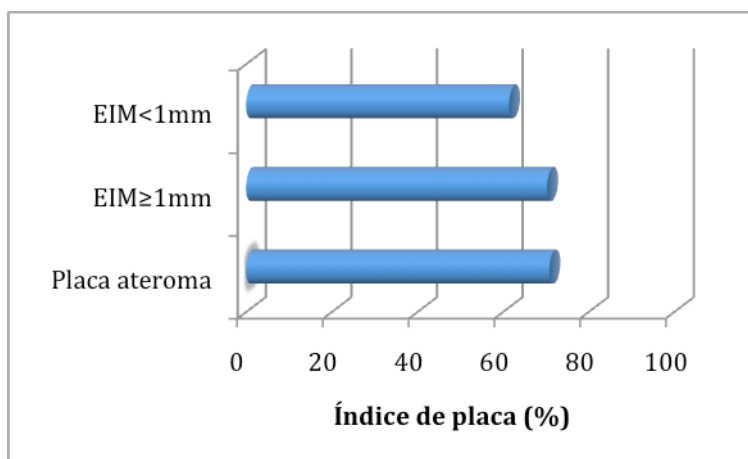


Gráfico 5. Distribuição da média do índice de placa da amostra, por grupos

### Periodontite e Aterosclerose

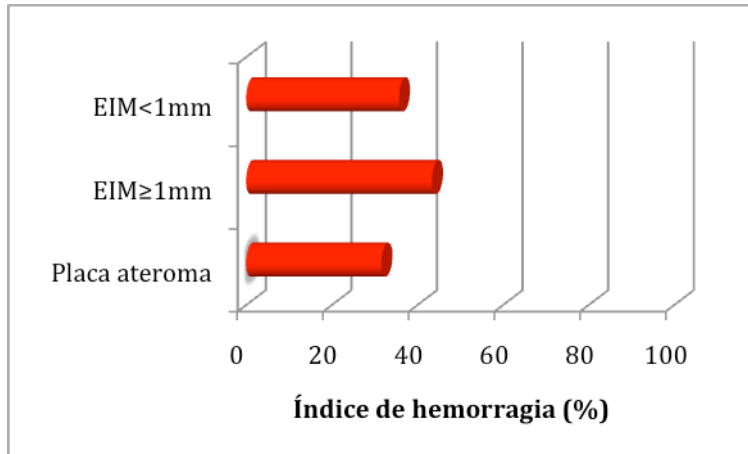


Gráfico 6. Distribuição da média do índice de hemorragia da amostra, por grupos

Todos os pacientes desta amostra apresentaram periodontite, ainda que com diferentes graus de gravidade. A maioria dos indivíduos apresentou periodontite severa (40%), seguindo-se depois os casos de periodontite moderada (32%) e periodontite leve (28%).

Através de um teste Qui-quadrado verificou-se uma associação ( $p=0,007$ ) entre a severidade da periodontite e o grupo de estudo (Tabela 2), em que para um espessamento da IM < 1mm a percentagem das formas mais graves de periodontite tende a diminuir, sendo de 53,3% para a periodontite leve, de 33,3% para a periodontite moderada e 13,3% para a periodontite severa. O grupo com espessamento IM ≥ 1mm apresentou 22,2% dos pacientes com periodontite leve, 44,4% com periodontite moderada e 33,3% com periodontite severa. Os pacientes apresentando placa de ateroma formada apresentaram a maior percentagem de indivíduos com periodontite severa (70,6%) (Gráfico 7). Ou seja, formas mais severas de periodontite encontram-se associadas a formas mais severas de aterosclerose ( $p=0,007$ ).

Periodontite e Aterosclerose

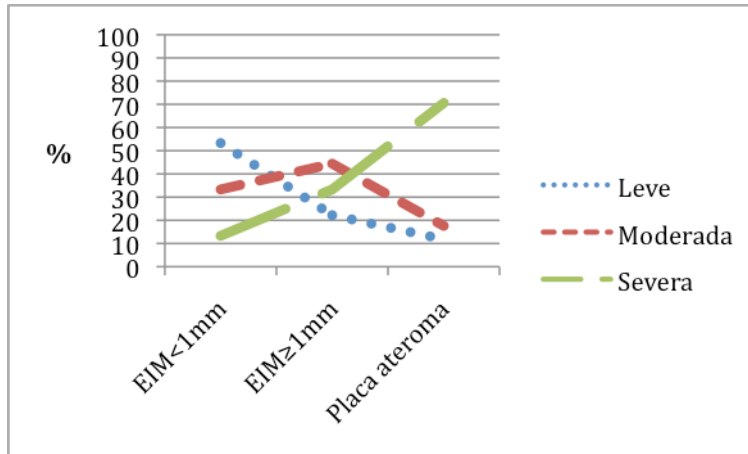


Gráfico 7. Distribuição de frequência (%) de pacientes segundo a severidade da periodontite e por grupos de estudo

Em análise multivariada verificou-se que a progressão EIM está significativamente associado ao aumento da idade dos pacientes, com o incremento na idade (de 1 ano) a aumentar a probabilidade em 1,2 vezes de vir a ter um espessamento da  $IM \geq 1mm$  e a aumentar a probabilidade em 1,28 vezes de vir a ter placa de ateroma, face à situação  $IM < 1mm$  ( $OR=1,20$ ) e ( $OR=1,28$ ), respectivamente, como podemos ver na tabela 3.

Tabela 3 – Regressão logística para previsão de factores de risco associados ao espessamento da íntima-média. Variáveis incluídas: género, idade, IP, IH, DP, EAM, AVC, HTA, colesterol, Diabetes Mellitus, anticoagulantes, aspirina e tabaco.

	EIM<1mm	EIM>1mm			Placa		
		<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%
Idade (anos)	1	0,004	1,20	1,06-1,36	0,010	1,28	1,06-1,54
Fumar (sim)	1	—	—	—	0,063	32,65	0,82-1295,13*

\* intervalo excessivamente amplo devido à pequeníssima dimensão do grupo de fumadores

Analisando a amostra desde a sua condição periodontal (Gráfico 8) verificou-se que:

- pacientes com periodontite leve apresentam predominantemente ausência de aterosclerose ( $EIM < 1\text{mm}$ ), mantendo-se esta tendência dentro dos sub-grupos AVC prévio e HTA. Os pacientes com colesterol apresentaram uma percentagem semelhante entre ausência e presença de aterosclerose ( $EIM \geq 1\text{mm}$  e placa de ateroma formada). Todos os pacientes diabéticos apresentaram placa de ateroma formada. Nos restantes dois sub-grupos, EAM e pacientes fumadores não existiram pacientes com formas leves de periodontite;

- pacientes com periodontite moderada apresentaram predominantemente um  $EIM \geq 1\text{mm}$ , ou seja presença de aterosclerose, mas sem formação de placas de ateroma. Esta tendência manteve-se nos sub-grupos AVC, HTA e DM. A percentagem de  $EIM \geq 1\text{mm}$  foi igual à percentagem de placa de ateroma formada no sub-grupo EAM e inferior no sub-grupo colesterol. Neste grupo, todos os pacientes fumadores apresentaram placa de ateroma formada.

Em análise multivariável (Tabela 4) verificou-se que a idade foi o único factor de risco que permaneceu significativamente associado com a periodontite moderada ( $OR=1,09$ );

- pacientes com periodontite severa apresentaram predominante formação de placa de ateroma, mantendo-se a tendência em todos os sub-grupos com excepção dos pacientes com EAM e AVC. Não existiram pacientes com EAM dentro dos pacientes com periodontite severa e os pacientes com AVC apesar de todos terem aterosclerose a percentagem de placa de ateroma formada foi inferior à percentagem de  $EIM \geq 1\text{mm}$ .

Como podemos observar, ainda na tabela 4, três factores permaneceram independentemente e positivamente associadas com periodontite severa: idade, género masculino e índice de placa (idade:  $OR=1,10$ - $OR$  calculado para incrementos de 1 ano; género masculino:  $OR=14,3$  e índice de placa:  $OR=1,05$ - $OR$  calculado para incrementos de 1%).

Periodontite e Aterosclerose

Tabela 4 – Regressão logística para previsão de factores de risco associados à doença periodontal. Variáveis incluídas: género, idade, IP, IH, Diabetes Mellitus e tabaco.

	DP leve	DP moderada			DP severa		
		<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%
Idade (anos)	1	0,014	1,09	1,02-1,16	0,031	1,10	1,01-1,20
Género masculino	1	—	—	—	0,035	14,35	1,20-171,14
IP	1	—	—	—	0,023	1,05	1,007-1,093

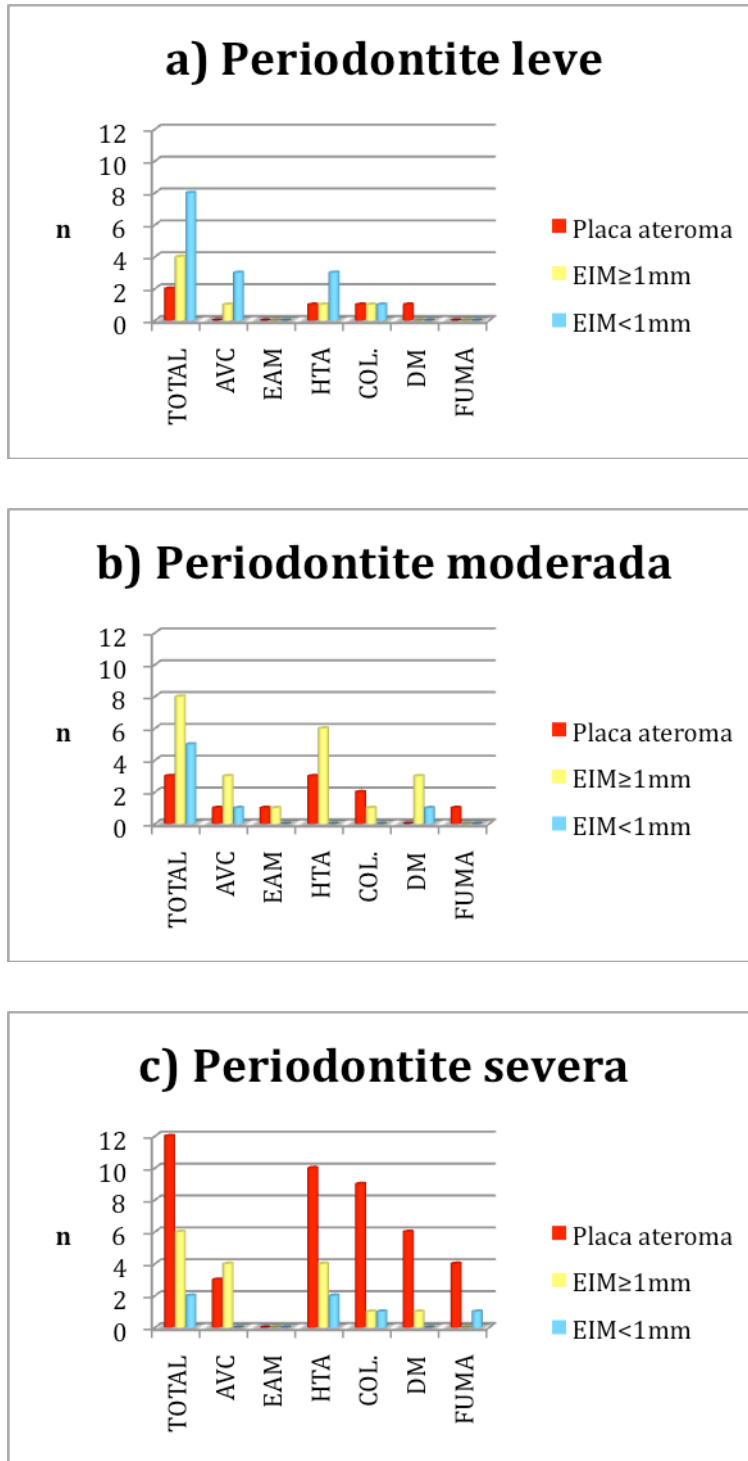


Gráfico 8. Distribuição de casos relativos às condições médicas observadas por grupo de estudo e severidade da periodontite: a) leve; b) moderada; e c) severa

Periodontite e Aterosclerose

No que se refere às variáveis médicas verificou-se que apenas 4% da amostra apresentava algum episódio prévio de enfarte agudo do miocárdio e 32% havia sofrido acidente vascular cerebral.

Tabela 5 – Descrição clínica dos pacientes do estudo. Para as variáveis categóricas é apresentada a frequência absoluta e a respectiva percentagem (n (%)).

		Grupo Controlo	Grupo Teste		p *
		Espessamento <1 mm (n=15)	Espessamento ≥1 mm (n=18)	Placa (n=17)	
Medicação HTA	Não	10 (66,7%)	7 (38,9%)	3 (17,6%)	0,018
	Sim	5 (33,3%)	11 (61,1%)	14 (82,4%)	
Medicação colesterol	Não	13 (86,7%)	15 (83,3%)	5 (29,4%)	<0,001
	Sim	2 (13,3%)	3 (16,7%)	12 (70,6%)	
Medicação Diabetes Mellitus	Não	14 (93,3%)	14 (77,8%)	10 (58,8%)	0,072
	Sim	1 (6,7%)	4 (22,2%)	7 (41,2%)	
Medicação anti-coagulante	Não	13 (86,7%)	14 (77,8%)	12 (70,6%)	0,548
	Sim	2 (13,3%)	4 (22,2%)	5 (29,4%)	
Aspirina	Não	10 (66,7%)	11 (61,1%)	15 (88,2%)	0,174
	Sim	5 (33,3%)	7 (38,9%)	2 (11,8%)	
Anti-inflamatório	Não	8 (53,3%)	8 (44,4%)	9 (52,9%)	0,840
	Sim	7 (46,7%)	10 (55,6%)	8 (47,1%)	

\* Teste de Qui-quadrado.

Relativamente à hipertensão arterial, ao colesterol e à Diabetes Mellitus a percentagem de pacientes controlados através de medicação foi de 60%, 34% e 24% respectivamente (Tabela 5). Quarenta por cento da amostra não apresentou ou possuiu história de HTA, verificando-se o mesmo para o colesterol e Diabetes Mellitus nas seguintes percentagens respectivamente 66% e 76%.

A relação entre estas variáveis e o EIM está descrita no gráfico 9, sendo possível observar:

o maior número de pacientes com AVC prévio são pacientes com EIM maior ou igual a 1mm mas sem placa de ateroma formada, estes são os menos frequentes;

o maior número de pacientes com HTA são pacientes com placa de ateroma formada, seguindo-se os pacientes com  $EIM \geq 1mm$  e  $EIM < 1mm$ ;

os pacientes com colesterol apresentam-se associados de forma significativa aos pacientes com placa de ateroma formada quando comparado com os pacientes com  $EIM \geq 1mm$  ou  $EIM < 1mm$ ;

o maior número de pacientes com DM são pacientes com placa de ateroma formada, seguindo-se os pacientes com  $EIM \geq 1mm$  e  $EIM < 1mm$ .

De entre os pacientes fumadores, os pacientes com placa de ateroma formada representam a maior percentagem e os pacientes com  $EIM \geq 1mm$  a menor.

Relativamente aos pacientes com EAM os resultados são inconclusivos devido ao reduzido tamanho amostral.

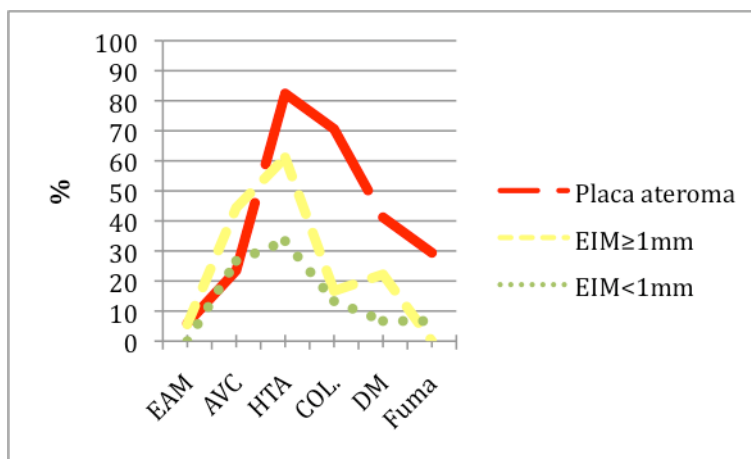


Gráfico 9. Distribuição da amostra por grupos, relativamente às diferentes variáveis médicas

Nos pacientes com AVC prévio verificou-se que tal como na restante amostra existe uma correlação significativa entre o EIM e a presença de periodontite ( $p < 0,001$ ), tal como podemos observar no gráfico 10, formas mais severas de periodontite estão associada a um aumento EIM e formação de placa de ateroma.

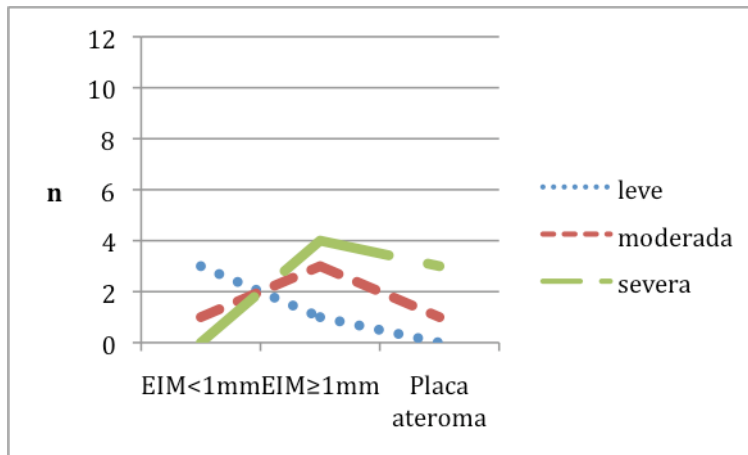


Gráfico 10. Distribuição da amostra de pacientes que sofreram AVC, por grupos, relativamente à severidade da periodontite

Analisando o gráfico 11 pode verificar-se que no grupo controlo a maioria dos pacientes apresentam periodontite leve, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), relativamente ao grupo teste e suas sub-divisões (EIM  $\geq$  1mm e placa ateroma formada).

Os pacientes com AVC apresentam periodontite leve e moderada, não existindo nenhum caso de periodontite severa.

Ainda no grupo com periodontite severa a percentagem de pacientes com EAM é nula.

Os pacientes com HTA e colesterol apresentam periodontite leve ou severa, não existindo nenhum caso de periodontite moderada. Contudo, esta é a única forma de periodontite presente nos pacientes diabéticos. A periodontite severa constitui a totalidade dos pacientes fumadores, neste grupo.

No grupo de pacientes com EIM $\geq$ 1mm (grupo teste) a maioria dos pacientes apresentam periodontite moderada, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p<0,05$ ). A forma moderada de periodontite mantém-se como a forma mais frequente nos sub-grupos de pacientes com HTA e DM. Os pacientes com colesterol apresentam periodontite leve, moderada e severa em iguais percentagens. Os pacientes com AVC associam-se de forma significativa a periodontite moderada e severa, em comparação com a periodontite leve, neste grupo de pacientes. Ainda dentro do grupo de pacientes com EIM $\geq$ 1mm a percentagem de pacientes fumadores é nula.

No grupo de pacientes com placa de ateroma (grupo teste) a maioria dos pacientes apresentam periodontite severa, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p<0,05$ ).

Dentro dos diferentes sub-grupos de periodontite esta tendência mantém-se de forma significativa ( $p=0,007$ ). Salienta-se que ambos os pacientes com EAM (um com EIM $\geq$ 1mm e outro com placa ateroma formada) apresentavam periodontite é moderada.

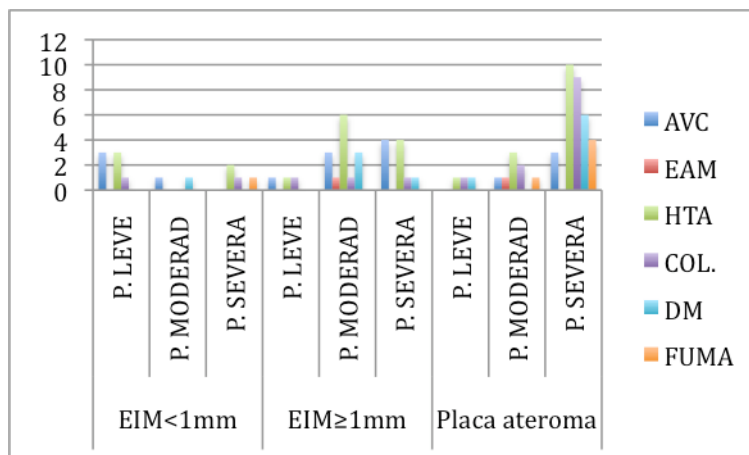


Gráfico 11. Distribuição da amostra por grupos, relativamente à severidade da doença periodontal e às diferentes variáveis médicas

As diferenças estatisticamente significativas verificam-se entre grupos, não só para a severidade da doença periodontal ( $p=0,007$ ) mas também para os sub-grupos: HTA ( $p=0,018$ ), colesterol ( $p<0,001$ ) e pacientes fumadores( $p=0,021$ ).

## 7. DISCUSSÃO

A aterosclerose é uma doença multifactorial, que resulta de uma série de respostas celulares e moleculares à agressão vascular. (Hackam & Anand, 2003)

O desenvolvimento do processo aterosclerótico tem o seu início numa disfunção endotelial, processo este que é acelerado na presença de "factores de risco cardiovascular". (Libby, Ridker, & Maseri, 2002)

Os factores de risco associados à aterosclerose são vários, entre eles a hipertensão arterial, a dislipidemia, a Diabetes Mellitus, a obesidade e os hábitos tabágicos .

No nosso estudo, a prevalência de pacientes com HTA foi de 60%, a prevalência de pacientes com níveis elevados de colesterol foi de 34%, os pacientes diabéticos constituíram 24% da amostra e os pacientes fumadores representaram 12% da amostra em estudo. Estas percentagens apesar seguirem a tendência observada na população em geral, deverão ser entendidas como representativas de uma amostra constituída por pacientes que foram referenciados ao Serviço de Neurosonologia do HSJ para realizar o *eco-Doppler* cervical das artérias carótidas interna e/ou comum. Assim, tratam-se, regra geral, de pacientes de elevado risco ou pacientes que já sofreram um evento prévio. A prevalência de pacientes obesos não foi determinada neste trabalho.

A idade e o género são também eles factores de risco, contudo são factores não modificáveis. A nossa amostra apresenta uma associação positiva com significância estatística entre os referidos factores – idade (mais de 50 anos) e género masculino – e a aterosclerose, o que está de acordo com o descrito na literatura. (SPC, 2009)

A inflamação desempenha um papel fundamental na aterogénese. Assim, a possibilidade de infecção crónica devida a vários agentes tem sido enunciada como potencial causa para esta inflamação crónica. (Nauom, *et alii.*, 2006) Neste contexto surgem diversos estudos relacionando positivamente a periodontite com doenças induzidas por aterosclerose e suportando a teoria na qual os efeitos endócrinos de

mediadores pró-inflamatórios são os responsáveis por esta associação. (Slade, *et alii.*, 2000) Outras teorias para esta associação relacionam-se com a resposta auto-imune por parte do hospedeiro às bactérias periodontais e a proteínas intervenientes em patologias induzidas por aterosclerose, (Schett, *et alii.*, 1997) (Hinode, *et alii.*, 1998) (Sims, *et alii.*, 2002) e com a invasão bacteriana afectando tanto plaquetas como as células endoteliais e macrófagos. (Deshpande, Khan, & Genco, 1998) (Kuramitsu, *et alii.*, 2001) (Niedzielska, *et alii.*, 2008) (Williams & Paquett, 2008)

O nosso estudo, não permite confirmar nenhuma das teorias anteriormente enunciadas por não contemplar qualquer tipo de análise microbiológica ou imunológica. Contudo, permite confirmar clinicamente a tendência para uma relação de associação entre as duas patologias uma vez que todos os pacientes com EIM ou com placa de ateroma formada apresentam periodontite, com maior ou menor severidade (22,2% periodontite leve, 44,4% periodontite moderada e 33,3% periodontite severa para pacientes com  $EIM \geq 1\text{mm}$  e pacientes com placa de ateroma formada 70,4% apresenta periodontite severa).

Inúmeros estudos apontam um associação positiva entre patologias da cavidade oral, nomeadamente doença periodontal e patologias cerebrovasculares, nas quais a aterosclerose assume um papel determinante. Contudo, o numero de estudos tentando analisar uma possível associação entre a severidade da periodontite e o espessamento da íntima-média da artéria carótida interna é extremamente reduzido, limitando-se aos estudos de Beck e col e Cairo e col. (Beck, *et alii.*, 2001) (Cairo, *et alii.*, 2008) .

O espessamento da camada íntima-média das artérias, ocorre como consequência da formação de placas de ateroma. O processo inflamatório crónico subjacente a este facto pode ter uma série de consequências dependendo da estabilidade das placas formadas. Assim, uma placa instável, mesmo de pequena dimensão pode conduzir a episódios dramáticos como são os AVC. Neste sentido, a determinação da espessura do complexo íntima-media adquire relevância na determinação da aterosclerose como factor de risco para o AVC. De acordo com Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (Touboul, *et alii.*, 2007) a medição da EIM deve ser efectuada em plano longitudinal e no centímetro distal da carótida comum. Obedecendo as estas regras verificamos que 70% da população em estudo apresentava

um espessamento da  $IM \geq 1\text{mm}$  ou formação de placa de ateroma estando estes pacientes directamente associados a factores de risco para AVC, previamente descritos. Assim, observa-se uma associação entre género masculino e placa de ateroma formada. Pacientes com mais idade (idade  $\geq 50$ anos) estão associados às condições de  $EIM \geq 1\text{mm}$  e placa de ateroma e existem mais fumadores com placa de ateroma do que nas outras 2 condições. Relativamente à HTA, colesterol e Diabetes Mellitus a associação também se verifica e está de acordo com o descrito pela literatura como sendo factores de associação. (Geismar, *et alii.*, 2006)

No que se refere à condição periodontal o nosso estudo sugere uma associação entre as formas mais severas de periodontite e um aumento da EIM. Esta associação é clara no nosso estudo, estando a periodontite leve associada a um espessamento da  $IM < 1\text{mm}$  (ou seja, pacientes sem aterosclerose), a periodontite moderada a um espessamento da  $IM \geq 1\text{mm}$  e a periodontite severa a pacientes com placa de ateroma formada. Estes resultados vão ao encontro daquilo que havia sido publicado anteriormente. No estudo de Franek e col. os autores indicam uma associação entre a periodontite (nas diferentes severidades) e o desenvolvimento de aterosclerose, contudo não é feita uma associação entre o aumento da severidade das patologias. Nos estudos de Beck e col. e Cairo e col., apesar de relacionarem a severidade da patologia periodontal com a presença de aterosclerose, esta não é sub-dividida. (Beck, *et alii.*, 2001) (Cairo, *et alii.*, 2008) Assim, o nosso estudo parece ser o primeiro a tentar uma correlação entre distintos níveis de patologia periodontal e de patologia aterosclerótica, verificando-se um aumento progressivo e “simultâneo” de ambas as patologias.

Na comparação entre grupo teste e grupo controlo verificamos no nosso estudo diferenças estatisticamente significativas, não só para a severidade da doença periodontal, como referimos anteriormente, mas também para a idade, género e para os sub-grupos: HTA, colesterol, DM e pacientes fumadores. Dos referidos factores, Gaismen e col. (Geismar, *et alii.*, 2006), afirmam que a associação entre doença periodontal e DCV é dependente principalmente da idade ( $\geq 60$ anos), mas também da presença de Diabetes Mellitus e hábitos tabágicos e não directamente das duas patologias em si. Em oposição um segundo estudo na população irlandesa verifica uma associação independente dos factores de risco para DVC, entre eles a Diabetes Mellitus. (Briggs, *et alii.*, 2006) Ainda que, no nosso estudo pareça existir uma associação entre o

aumento de ambas as patologias e o aumento da idade, uma vez que esta se encontra associada de forma significativa ao grupo teste e este por sua vez às formas mais severas de ambas as patologias, uma associação dependente para os restantes factores, ditos de risco, não é clara e significativa no nosso trabalho, sugerindo, portanto, que um aumento na severidade da periodontite pode ser um factor de risco para o agravar da condição aterosclerótica dos pacientes envolvidos.

O índice de placa (bacteriana) a nível dentário descrito na literatura como um factor de risco para a doença periodontal, (AAP, 2005) apresenta-se no nosso trabalho como um factor de influencia para a presença de periodontite mas relacionando-se mais com as formas leve e moderada da patologia e sem qualquer influência sobre as restantes variáveis.

Este facto pode ir ao encontro de alguns estudos recentes nos quais é dado importante destaque à susceptibilidade individual de cada paciente, indicando que, ainda que a presença de placa bacteriana, seja necessária e indispensável ao inicio e progressão da periodontite e da doença periodontal em geral, a severidade da patologia estará dependente sempre de factores de risco sistémicos e de comportamento do paciente. (Kornman & Page, 1997) (Løe, *et alii.*, 1986)

**Em resposta aos nossos objectivos podemos afirmar que:**

A prevalência de periodontite nos pacientes que realizaram o exame de *eco-Doppler* cervical é extremamente elevada. No nosso estudo, ainda que com diferentes graus de severidade ela é de 100%. Uma vez que os indivíduos incluídos no trabalho eram pacientes referenciados à Unidade de Neurosonologia do Serviço de Neurologia do HSJ, por se tratarem de pacientes de elevado risco cerebrovascular (em risco de AVC ou pacientes que já haviam sofrido um evento prévio), permite-nos, até certo ponto, afirmar que a prevalência observada na nossa amostra pode ser indicadora de uma elevada prevalência desta patologia nos pacientes com este tipo de risco.

Na nossa amostra verificamos uma associação positiva entre a existência de periodontite e a presença de aterosclerose (incluindo sub-clínica) a nível da artéria carótida.

De salientar que o nosso estudo sugere uma associação entre as formas mais severas de periodontite e um aumento da EIM, o que corrobora o sugerido em estudos anteriores. (Beck, *et alii.*, 2001) (Cairo, et al., 2008) Por outro lado, existe, ainda, uma associação positiva e estatisticamente significativa entre os diferentes níveis de patologia aterosclerótica (incluindo sub-clínica) e os distintos graus de periodontite.

## 8. LINHAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURAS

A realização de novos estudos observacionais nos quais fosse possível eliminar todos os factores de confusão, ou seja, factores de risco que influenciam directa ou indirectamente ambas as patologias seria o ideal, no sentido de encontrar uma relação de causa-efeito entre ambas as patologias. Contudo, tais estudos são mera utopia. Assim sendo, estudos prospectivos de elevado tamanho amostral e prolongados no tempo são possivelmente a única solução no que se refere aos estudos observacionais.

Outro tipo de estudos importante, no nosso entender, seria estudos de intervenção correctamente desenhados, com critérios de inclusão e exclusão prévia e correctamente definidos, que pudessem testar a hipótese de que o tratamento periodontal conduz a uma diminuição da incidência e risco de aterosclerose.

A realização de um *eco-Doppler* cervical em jovens saudáveis a partir dos 20 anos e repetido anualmente, bem como um rigoroso controlo anual da condição periodontal, poderia provavelmente contribuir para clarificar a existência de uma relação de associação entre ambas as patologias. Contudo, idealmente os pacientes seguidos deveriam ser excluídos sempre que acumulassem factores de risco modificáveis comuns às duas patologias.

## CAPÍTULO – III

---

### CONCLUSÃO

A prevalência de HTA, colesterol elevado e Diabetes Mellitus é mais elevada nos pacientes de risco (AVC), do que na população em geral.

Os pacientes com episódios prévios de AVC apresentam uma associação positiva entre gravidade da periodontite e aterosclerose (incluindo sub-clínica) a nível da artéria carótida, definida como alteração da espessura da íntima-média carotídea igual ou superior a 1mm.

Além disso, existe uma associação entre as formas mais severas de periodontite e um aumento da EIM (indicador de aterosclerose), sugerindo a condição periodontal do paciente como um eventual indicador de risco da patologia aterosclerótica.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os pacientes seleccionados para o estudo foram pacientes referenciados ao Serviço de Neurossonologia do HSJ para realizar o *eco-Doppler* cervical das artérias carotídeas interna e/ou comum. Ou seja, pacientes de elevado risco ou pacientes que já tinham sofrido um evento prévio.

Trata-se de um estudo transversal com uma amostra reduzida.

A recolha da história médica de cada um dos pacientes foi obtida apenas por resposta dos pacientes a um inquérito escrito e não foi confirmada por nenhum tipo de análise metabólica.

AAP. (2005). Epidemiology of Periodontal Diseases. *J Periodontol*, 76:1406-1419.

Armitage, G.C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4(1):1-6.

Badimon, J.J., Fuster, V., Chesebro, J.H., Badimon, L. (1993). Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease. *Circulation*, 87(suppl II): 3-16.

Bahekar, A.A., Singh, S., Saha, S., Molnar, J., Arora, R. (2007). The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*, 154:830-837.

Beck, J.D., Elter, J.R., Heiss, G., Couper, D., Mauriello, S.M., Offenbacher, S. (2001). Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 21:1816-1822.

Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokonas, P.S., Offenbacher, S. (1996). Periodontal disease and cardiovascular disease, *J Periodontol*, 67:1123-1137.

Blum, A., Kryuger, K., Mashiach Eizenberg, M., Tatour, S., Vigder, F., Laster, Z., Front, E. (2007). Periodontal care may improve endothelial function, *Eur J Intern Med*, 18(4):295-298.

Briggs, J.E., McKeown, P.P., Crawford, V.L., Woodside, J.V., Stout, R.W., Evans, A., Linden, G.J. (2006). Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males, *J Periodontol*, 77(1):95-102.

Buhlin, K., Hultin, M., Norderyd, O., Persson, L., Pockley, A.G., Rabe, P., Klinge, B., Gustafsson, A. (2009). Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis, *J Clin Periodontol*, 36(7):541-549.

Cairo, F., Castellani, S., Gori, A.M., Nieri, M., Baldelli, G., Abbate, R., Pini-Prato, G.P. (2008). Severe periodontitis in young adults is associated with sub-clinical atherosclerosis, *J Clin Periodontol*, 35(6):465-472.

Chiu, B. (1999). Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques, *Am Heart J*, 138:534-536.

DGS, Circular Normativa n° 03/DSPCS de 06-02-2006.

DGS/DSEES Elementos Estatísticos 2006

DeStefano, F., Anda, R.F., Kahn, H.S., Williamson, D.F., Russell, C.M. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality, *Br Med J*, 13:688-691.

Demmer, R.T., Desvarieux, M. (2006). Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter, *J Am Dent Assoc*, 137:14S-20S.

Deshpande, R.G., Khan, M., Genco, C.A. (1998). Invasion strategies of the oral pathogen porphyromonas gingivalis: implications for cardiovascular disease, *Invasion Metastasis*, 18(2):57-69.

Elter, J.R., Hinderliter, A.L., Offenbacher, S., Beck, J.D., Caughey, M., Brodala, N., Madianos, P.N. (2006). The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial, *Am Heart J*, 151(1):1-6.

Fardi, A., Papadimitriou, D. (2007). Periodontal and atherosclerosis-induced diseases, *Int Angiol*, 26(3):197-205.

Franek, E., Blaschky, R., Kolonko, A., Mazur-Psonka, L., Łangowska-Adamczyk, H., Kokot, F., Wiecek, A. (2007). Risk for the development of atherosclerosis in women with a high level of dental plaque and severe gingival inflammation, *Int J Dent Hyg*, 5(3):133-138.

Fuster, V. (1994). Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology, *Circulation*, 90:2126-2146.

Geismar, K., Stoltze, K., Sigurd, B., Gyntelberg, F., Holmstrup, P. (2006). Periodontal disease and coronary heart disease, *J Periodontol*, 77(9):1547-1554.

Grau, A.J., Buggle, F., Siegler, C. (1997). Association between dental health and cerebrovascular ischaemia and chronic and recurrent infection, *Stroke*, 28:1724-1729.

Hackam, G.D., Anand, S.S. (2003). Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence, *JAMA*, 290:932-940.

Haffajee, A.D., Socransky, S.S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal disease, *Periodontol 2000*, 5:78-111.

Haraszthy, V.I., Zambon, J.J., Trevisan, M., Zeid, M., Genco, R.J. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques, *J Periodontol*, 71(10):1554-1560.

Hinode, D., Nakamura, R., Grenier, D., Mayrand, D. (1998). Cross-reactivity of specific antibodies directed to heat shock proteins from periodontopathogenic bacteria and of human origin, *Oral Microbiol Immunol*, 13(1):55-58.

Howell, T.H., Ridker, P.M., Ajani, U.A., Hennekens, C.H., Christen, W.G. (2001). Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians, *J Am Coll Cardiol*, 37(2):445-450.

Ide, M., McPartlin, D., Coward, P.Y., Crook, M., Lumb, P., Wilson, R.F. (2003). Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses, *J Clin Periodontol*, 30(4):334-340.

Janket, S.J., Baird, A.E., Chuang, S.K., Jones, J.A. (2003). Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 95(5):559-569.

Jansson, L., Lavstedt, S., Frithiof, L., Theobald, H. (2001). Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases, *J Clin Periodontol*, 28(8):762-768.

Jeffcoat, M.K., Reddy, M.S. (1991). Progression of probing attachment loss in adult periodontitis, *J Periodontol*, 62:185-189.

Joshiyura, K.J., Rimm, E.B., Douglass, C.W., Trichopoulos, D., Ascherio, A., Willett, W.C. (1996). Poor oral health and coronary heart disease, *J Dent Res*, 75(9):1631-1636.

Kaldahl, W.B., Kalkwarf, K.L., Patil, K.D., Molvar, M.P., Dyer, J.K. (1996). Long-term evaluation of periodontal therapy: 1 respons to 4 therapeutic modalities, *J Periodontol*, 67:93-102.

Khader, Y.S., Albashaireh, Z.S., Alomari, M.A. (2004). Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis, *J Periodontol*, 75(8):1046-1053.

Kinane, D.; Berglundh, T.; Lindhe, J. (2003). Host-parasite interaction in periodontal disease. In: Lindhe, J.; Lang, N.; Karring, T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3<sup>a</sup>ed. Oxford, Blackwell Munksgaard, 150-178.

Kinane, D.F., Lowe, G.D. (2000). How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease, *Periodontol 2000*, 23:121-126.

Kornman, S.K., Page, R.C. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction, *Periodontology 2000*, 14:9-12.

Kuramitsu, H.K., Qi, M., Kang, I.C., Chen, W. (2001). Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases, *Ann Periodontol*, 6(1):41-47.

Libby, P., Ridker, P.M., Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis, *Circulation*, 105:1135-1143.

Loos, B.G., Craandijk, J., Hoek, F.J., Wertheim-van Dillen x, P.M.E., van der Velden, U. (2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients, *J Periodontol*, 71:1528-1534.

Lusis, A.J. (2000). Atherosclerosis, *Nature*, 407:233-241.

Löe, H., Anerud, A., Boyse, H., Morrison, E. (1986). Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan labourers 14 to 46 years of age, *J Clin Periodontol*, 13:431-440.

Mendez, M.V., Scott, T., LaMorte, W., Vokonas, P., Menzoian, J.O., Garcia, R. (1998). An association between periodontal disease and peripheral vascular disease, *Am J Surg*, 76(2):153-157.

Mustapha, I.Z., Debrey, S., Oladubu, M., Ugarte, R. (2007). Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis, *J Periodontol*, 78(2):2289-2302.

Nauom, J.J., Chai, H., Lin, P.H., Yao, Q., Lumsden, A.B., Chen, C. (2006). Lymphotoxin-alpha and cardiovascular disease: clinic association and pathogenic mechanisms, *Med Sci Monit*, 12(7):121-124.

Niedzielska I., Janic T., Cierpka S., Swietochowska E. (2008). The effect of chronic periodontitis on the development of atherosclerosis: review of the literature, *Med Sci Monit*, 14(7):103-6.

Offenbacher, S., Heasman, P.A., Collins, J.G. (1993). Modulation of host PGE2 secretion as a determinante of periodontal disease expression, *J Periodontol*, 64:432-444.

Papapanou, P.N. (1996). Periodontal diseases: epidemiology, *Ann Periodontol*, 1(1):1-36.

Papapanou, P.N., Wennstrom, J.L., Grondhal, K. (1988). Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study, *J Clin Periodontol*, 15:469-478.

Persson, R.E., Hollender, L.G., Powell, V.L., MacEntee, M., Wyatt, C.C., Kiyak, H.A., Persson, G.R. (2002). Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. II. Focus on cardiovascular diseases, *J Clin Periodontol*, 29(9):803-810.

Piconi, S., Trabattoni, D., Luraghi, C., Perilli, E., Borelli, M., Pacei, M., Rizzardini, G., Lattuada, A., Bray, D.H., Catalano, M., Sparaco, A., Clerici, M. (2009). Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness, *FASEB J*, 23(4):1196-1204.

Pussinen, P.J., Nyyssönen, K., Alfthan, G., Salonen, R., Laukkanen, J.A., Salonen, J.T. (2005). Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(4):833-838.

Rufail, M.L., Schenkein, H.A., Koertge, T.E., Best, A.M., Barbour, S.E., Tew, J.G., van Antwerpen, R. (2007). Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis, *J Periodontal Res*, 42(6):495-502.

SPC. (2009). Passaporte para a vida. [Em linha]. Disponível em <<http://www.spc.pt/SPC/Microsites/Passaporte/pdfs/Aterosclerose.pdf>>. [Consultado em 10/2009].

Scannapieco, FA; Bush, RB; Paju, S. (2003). Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review, *Ann Periodontol*, 1(3):38-53.

Schett, G., Metzler, B., Kleindienst, R., Moschèn, I., Hattmannsdorfer, R., Wolf, H., Ottenhoff, T., Xu, Q., Wick, G. (1997). Salivary anti-hsp65 antibodies as a diagnostic marker for gingivitis and a possible link to atherosclerosis, *Int Arch Allergy Immunol*, 114(3):246-250.

Seinost, G., Wimmer, G., Skerget, M., Thaller, E., Brodmann, M., Gasser, R., Bratschko, R.O., Pilger, E. (2005). Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis, *Am Heart J*, 149(6):1050-1054.

Simonka, M., Skaleric, U., Hojs, D. (1988). Condition of teeth and periodontal tissue in patients who had suffered a heart attack, *Zabozdrav Vestn*, 43:81-83.

Sims, T.J., Lernmark, A., Mancl, L.A., Schifferle, R.E., Page, R.C., Persson, G.R. (2002). Serum IgG to heat shock proteins and *Porphyromonas gingivalis* antigens in diabetic patients with periodontitis, *J Clin Periodontol*, 29(6):551-562.

Slade, G.D., Offenbacher, S., Beck, J.D., Heiss, G., Pankow, J.S. (2000). Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population, *J Dent Res*, 79(1):49-57.

Stelzel, M., Conrads, G., Pankuweit, S., Maisch, B., Vogt, S., Moosdorf, R., Flores-de-Jacoby, L. (2002). Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR, *J Periodontol*, 73(8):868-870.

Tabrizi, F., Buhlin, K., Gustafsson, A., Klinge, B. (2007). Oral health of monozygotic twins with and without coronary heart disease: A pilot study, *J Clin Periodontol*, 34(3):220-225.

Taylor, B.A., Tofler, G.H., Carey, H.M., Morel-Kopp, M.C., Philcox, S., Carter, T.R., Elliott, M.J., Kull, A.D., Ward, C., Schenck, K. (2006). Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk, *J Dent Res*, 85(1):74-78.

Terra, L.N., Ehlers, O.R. (1998). Ácidos graxos ômega 3 e Aterosclerose. In: Clemente, E., Jeckel-Neto, E.A. *Aspectos Biológicos e Geriátricos do Envelhecimento*. Porto Alegre, EDIPUCRS, 135-147.

Tonetti, M.S. (2009). Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials, *J Clin Periodontol*, 36(10):15-19.

Tonetti, M.S., D'Aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., Suvan, J., Hingorani, A.D., Vallance, P., Deanfield, J. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function, *N Engl J Med*, 356(9):911-920.

Touboul, M.G., Hennerici, S., Meairs, H., Adams, P., Zureik, M., Amarenco, N., Bornstein, L., Csiba, M., Desvarieux, S., Ebrahim, M., Fatar, R., Hernandez Hernandez, M., Jaff, S., Kownator, P., Prati, T., Rundek, M., Sitzer, U., Schminke, J.C., Tardif, A., Taylor, E., Vicaut, K.S., Woo, F., Zannad, M. (2007). Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006), *Cerebrovasc Dis*, 23:75-80.

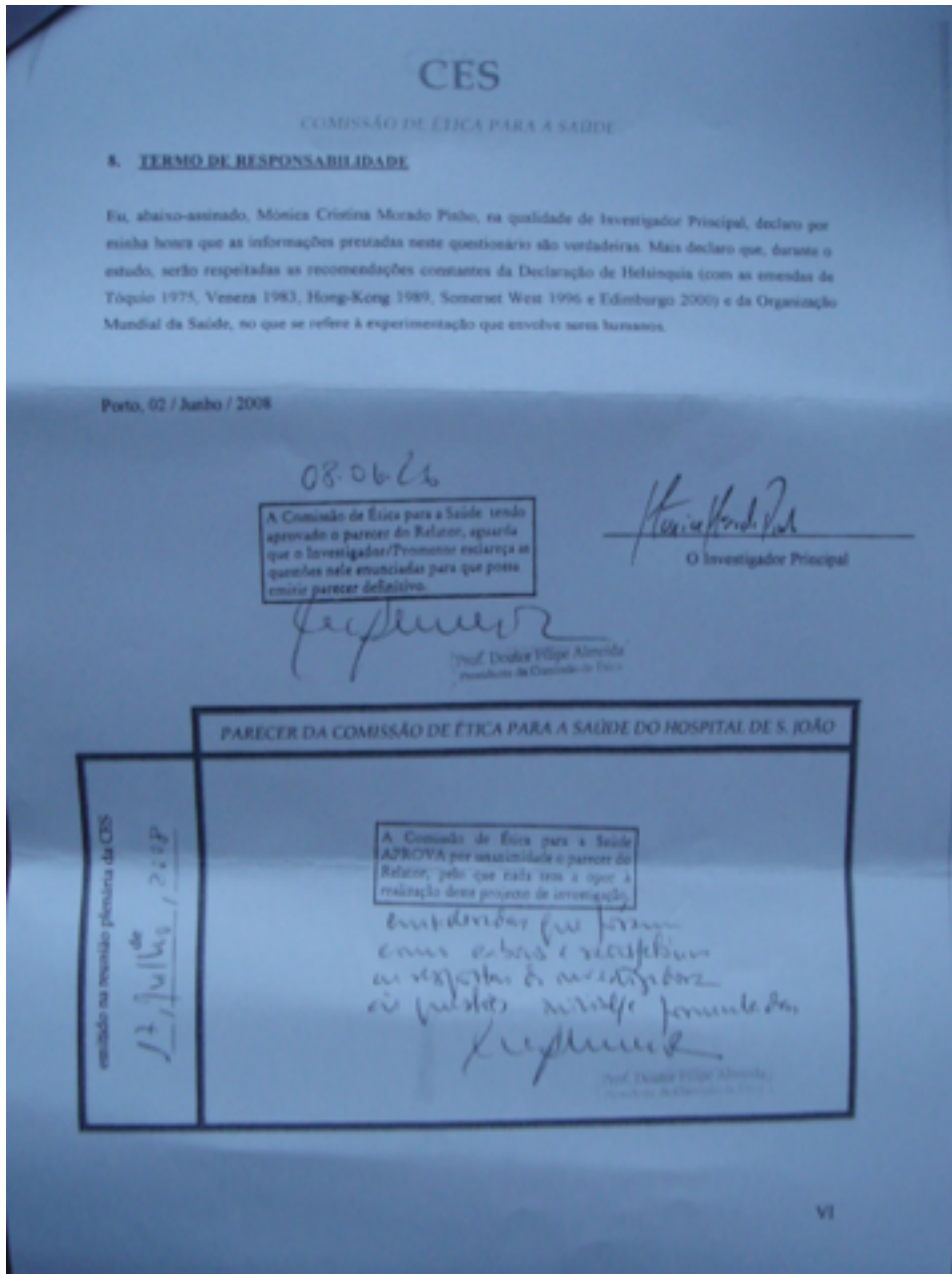
World Health Statistics (2008)

Williams, R., Paquett, D. (2008). Periodontal disease as a risk for systemic disease. In: Lindhe, J.; Lang, N.; Karring, T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3ªed. Oxford, Blackwell Munksgaard, 475-495.

Periodontite e Aterosclerose

Winkelhoff, A.J., Rams, T.E., Slots, J. (1996). Systemic antibiotic therapy in periodontics, *Periodontal 2000*, 10:45-78.





## DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Considerando a "Declaração de Helsinki" da Associação Médica Mundial  
Práticação 194; Itália 1972; Veneza 1982; Hong Kong 1989; Jamaica 1991; 1995 e Edinburgo 2000

### Designação do Estudo (em português):

Eu, abaixo-assinado, (nome completo do participante) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, da investigação que se pretende realizar, para qual é pedida a minha participação. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e para todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki, a informação que me foi prestada versou as objectivos, as métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de decidir livremente aceitar ou recusar a todo o tempo a minha participação no estudo. Sei que se recusar não haverá qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para reflectir sobre esta proposta de participação.

Nestas circunstâncias, decido livremente aceitar participar neste projecto de investigação, tal como me foi apresentado pelo investigador(a).

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20\_\_

Assinatura do(a) participante: \_\_\_\_\_

### O(A) Investigador(a) responsável:

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde  
Rua Central da Maia, 264  
4200-180 Porto  
Telefone: 22 82344 30  
Fax: 22 827 44 37

Investigador: Mónica Miranda Pinto

Comissão de Ética para o Hospital de S. João - CEH

MIRMO-025/15A

**Periodontite e Aterosclerose**

Mónica Morado Pinho (2008)

Date: ___/___/___ hour: ___ - ___			
Patient code: _____			
Date of birth: _____		age: _____	Sex: _____
Why is doing "ecco-doppler" exam: _____			
When it happens: _____			
It's the first time doing EDE: _____			
EDE result: _____			
Intima-media thickness	< 1mm 🟡	> 1mm 🟡	Placa de ateroma 🚫
	Valor: _____	Valor: _____	Morfologia: _____
			Grau: _____ %

**Periodontite e Aterosclerose**

Mónica Morado Pinho (2008)

Date: ___/___/___	hour: ___ - ___
Patient code: _____	
Date of birth: _____	age: _____ Sex: _____

1. Apresenta algum tipo de doença grave? Qual? _____	SIM	NÃO
2. Necessário profilaxia EB Fez? _____	SIM	NÃO
3. Toma alguns remédios específicos? Especifique? _____	SIM	NÃO
4. Tomou recentemente anti-inflamatórios Se sim há quanto deixou de tomar? _____	SIM	NÃO
5. Está grávida?	SIM	NÃO
6. Fuma? Se sim quantos cigarros/maços por dia? _____	SIM	NÃO

## Periodontite e Aterosclerose

### Periodontite e Aterosclerose

Mônica Morado Pinho (2008)

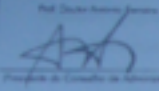
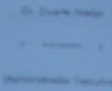
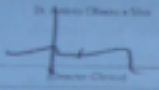
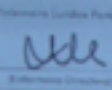
Date: ____/____/____		hour: ____ - ____	
Patient code: _____			
Date of birth: _____		age: _____	Sex: _____

PERIODONTAL EXAM																		
Dente	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	%			
Face	v	p	v	p	v	p	v	p	v	p	v	p	v	p	v	p		
IP																		
IH																		
PS																		
RG																		
PNIC																		
Dente	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	%			
Face	v	p	v	p	v	p	v	p	v	p	v	p	v	p	v	p		
IP																		
IH																		
PS																		
RG																		
PNIC																		

PERIODONTAL DIAGNOSIS				
Chronic Periodontitis	Generalized	Light	Moderate	Severe
	Localized	Light	Moderate	Severe
Agressive Periodontitis	Generalized	Light	Moderate	Severe
	Localized	Light	Moderate	Severe

**AUTORIZADO**

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO  
REUNÃO DE 21 DE JULHO DE 2008

 Dr. Duarte Mendes Mendes Presidente do Conselho de Administração	 Dr. Duarte Mendes Administrador Executivo
 Dr. Roberto Oliveira e Silva Médico-Cirurgião	 Dolores Lurdes Pereira Enfermeira-Chefe

Exmo. Senhor  
Presidente do Conselho de Administração do  
Hospital de S. João - EPE

**Assunto:** Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

**Nome do Investigador Principal:** Mónica Marado Pinho

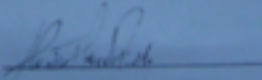
**Título do projecto de investigação:** Periodontite e Aterosclerose

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Neurologia do Hospital de S. João - EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de investigador/Promotor, autorização para a sua efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Hospital de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 2 / Junho / 2008

O INVESTIGADOR/PROMOTOR  


## Periodontite e Aterosclerose