



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA
CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE

RELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM A DOENÇA
CARDIOVASCULAR: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Vanessa Alexandra Lopes de Almeida

Viseu, 2012-2013



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA
CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE

RELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM A DOENÇA
CARDIOVASCULAR: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária

Sob orientação de:
Mestre Tiago Marques

Por:
Vanessa Alexandra Lopes de Almeida

Viseu, 2012-2013

*“Absence of evidence is not evidence of absence.”
- Carl Sagan*

Agradecimento

Á docência do Mestrado Integrado em Medicina Dentária
*Pela orientação, competência científica e saber transmitido ao longo
destes cinco anos.*

Especial ao Mestre Tiago Marques
*Pela orientação, competência científica, dedicação, ajuda, saber
transmitido, e enriquecimento profissional.*

Aos meus amigos
*Pelos cinco anos de ajuda, de companheirismo, de confiança e
amizade.*

Aos meus pais e em especial á minha mãe
*Pelo amor, formação, preocupação e compreensão ao longo de toda
a minha vida.*

Ao meu irmão
*Pelo amor, apoio moral, ajuda na formação e compreensão ao longo
de toda a minha vida.*

A Deus
*Por me conceder capacidade de perdoar, ouvir e compreender em
todas as áreas da minha vida.*

Resumo

A associação entre a doença periodontal e a doença cardiovascular tem sido alvo de amplos estudos devido à influência de processos inflamatórios na patologia aterosclerótica. Atualmente o conhecimento sobre o papel da doença periodontal como fator de risco para a doença cardiovascular é muito importante numa tentativa de eliminação desse mesmo fator.

Este trabalho é uma análise de alguns estudos epidemiológicos que avaliaram a possibilidade de associação entre estas duas patologias, tendo como objetivo verificar se a patologia periodontal pode ser considerada um fator de risco no desenvolvimento da patologia cardiovascular, a compreensão dos mecanismos desta associação e se a supressão do fator de risco poderá resultar numa diminuição de eventos cardiovasculares. Foram pesquisados artigos em inglês e português, recorrendo a base de dados PubMed, publicados entre 2002 e 2013. Foram utilizados tratados de medicina e medicina dentária como complemento á revisão teórica.

A análise sugere uma possível associação moderada entre a doença periodontal e a doença cardiovascular. Ambas as patologias são de etiologia multidimensional, com diversos fatores de risco em comum e o fato de existirem resultados inconsistentes em diversos estudos indica a impossibilidade de estabelecer uma relação causal. Para que tal aconteça, é necessário a realização de estudos longitudinais bem definidos, segundo classificações de doença periodontal mais específicas assim como um controlo de todos os fatores de confusão.

Palavras-chave: doenças periodontais, doenças cardiovasculares, periodontite, aterosclerose.

Abstract

The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases has been the target of many studies, due to the influence of inflammatory processes in atherosclerotic pathology. Nowadays the knowledge of periodontal disease has a risk factor to cardiovascular diseases is very important aiming to the elimination of that risk.

This work is an analysis of some epidemiological studies that assessed the possible relation between these two diseases, aiming to verify if the periodontal disease may be considered a risk factor for development of cardiovascular diseases, understanding the mechanisms that link them and if the risk factor suppression might result in cardiovascular events decrease. Articles in English and Portuguese, between 2002 and 2013, were researched using the scientific database PubMed. Medicine and dental medicine textbooks were used as a complement to the theoretical review.

The analysis suggests a possible moderated association between periodontal and cardiovascular diseases. Both pathologies have multidimensional etiology, common risk factors and the presence of inconsistent results in different studies is indicative of the impossibility to establish a causal relationship. For that to happen it is necessary to accomplish more well defined longitudinal studies, with precise periodontal classification as also the best control of confounding factors.

Key-words: periodontal diseases, cardiovascular diseases, periodontitis, atherosclerosis.

ÍNDICE GERAL

1. Introdução	1
2. Revisão da literatura	3
2.1 Doença Periodontal (DP)	3
2.1.1 Epidemiologia e impacto na saúde da DP	3
2.1.2 Etiologia da DP	4
2.1.3 Manifestações Clínicas e Fisiopatologia da DP	5
2.2 Doenças Cardiovasculares (DCV)	9
2.2.1 Epidemiologia da DCV	9
2.2.2 Etiologia da DCV	11
2.2.3 Manifestações Clínicas e Fisiopatologia da DCV	13
2.3 Relação entre a DP e a DCV	29
2.3.1 Plausibilidade biológica para a possível relação entre DP e DCV	31
3. Problema em estudo	38
4. Metodologia	40
4.1 Método de Revisão	40
4.2 Seleção de Material Bibliográfico	40
4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	41
4.4 Qualidade dos Estudos	42

5. Resultados	43
5.1 Seleção dos estudos	43
5.2 Análise dos estudos.....	44
6. Discussão.....	59
7. Conclusões.....	68
8. Referências Bibliográficas.....	69
9. Anexos	77
9.1 Publicações excluídas da revisão.....	77
9.2 Escala NOS – Estudos Casos-Controllo	89
9.3 Escala NOS – Estudos de Coorte.....	90

ÍNDICE ABREVIATURAS

DCV	Doença (s) Cardiovascular (es)
DP	Doença (s) Periodontal (ais)
AS	Aterosclerose
LPS	Lipopolissacarídeos
ICP	Índice Comunitário Periodontal
OMS	Organização Mundial de Saúde
Interleucinas	IL
Fator de Necrose Tumoral	TNF
BP	Bolsa Periodontal
MPM	Metaloproteínases
Pg	Prostaglandinas
SP	Sondagem periodontal
PNIC	Perda do nível de inserção clínico
OR	Odds ratio
HR	Hazard ratio
DAC	Doença arterial coronária
AVC	Acidente vascular Cerebral
HTA	Hipertensão Arterial
DAMI	Doença Arterial dos Membros Inferiores
EAM	Enfarte do Miocárdio
AS	Aterosclerose
SCA	Síndrome Coronária Aguda
VCAM	Células Vasculares
ICAM	Moléculas de adesão intracelular
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

HDL	Lipoproteínas de alta densidade
PCR	Proteína C reativa
TPS	Terapia Periodontal Standard
TPI	Terapia Periodontal Intensiva
ADN	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico

ÍNDICE DE TABELAS

Quadro 1. Alguns Fatores de Risco e Biomarcadores de DCV	29
Quadro 2. Classificação de Leriche e Fontaine	45
Quadro 3. Critérios de Bradford Hill	54
Quadro 4. Estratégia de pesquisa.....	56
Quadro 5. Estudos analisados na presente revisão.....	59
Quadro 6. Medidas de exposição e medição de associação nos estudos observacionais.....	60
Quadro 7. Efeitos da terapia periodontal nos ensaios clínicos randomizados selecionados.....	65
Quadro 8. Avaliação por NOS dos estudos de coorte	76
Quadro 9. Avaliação por NOS dos estudos caso-controlo.....	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Registo fotográfico de gengivite	6
Figura 2. Registo fotográfico de periodontite	6
Figura 3. Gengivite é reversível. Periodontite envolve tecidos mais profundos com perda de osso, irreversível.....	7
Figura 4. Ultra-Som representativo da progressão das placas de ateroma (zona amarela).....	15
Figura 5. Efeito e interações entre os vários fatores presentes na inflamação na inflamação arterial.....	17
Figura 6. Cascata das citocinas	18
Figura 7. Espectro da Síndrome Coronária Aguda.....	20
Figura 8. Profilaxia de condições cardíacas associadas a EI	24
Figura 9. Profilaxia de EI em procedimentos dentários	25
Figura 10. Orientação da Associação Americana de Cardiologia para Endocardite Infeciosa.....	25
Figura 11. Processo de seleção dos estudos incluídos na revisão	43
Figura 12. Mecanismos biológicos plausíveis.....	64

*RELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM A DOENÇA
CARDIOVASCULAR: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA*

1. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade em Portugal, tal como se verifica em muitos países ocidentais, sendo considerada, no entanto, das mais elevadas da Europa e do mundo. (1)

O sofrimento e os custos causados pelas doenças cardiovasculares deram-lhes uma marcada preponderância, de tal forma que estas doenças podem ser consideradas, hoje, como verdadeiras doenças sociais: doenças com génese e com repercussão social. (1)

Entre os diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento das DCV, destaca-se a aterosclerose (AS). A AS é uma doença das artérias de grande e médio calibre, e das artérias musculares, caracterizada sob o ponto de vista anatomopatológico por lesões com aspeto de placas - ateromas. Afeta preferencialmente as margens externas das bifurcações e ramificações arteriais, locais onde é maior a turbulência do fluxo sanguíneo e das forças de cisalhamento. Considera-se que a AS seja desencadeada em parte por um processo inflamatório crónico. Este, também inerente á doença periodontal (DP). (2)

A DP é uma infeção aguda ou crónica, na maioria das vezes atribuída a bactérias gram-negativas. A infeção periodontal através da bacteremia origina leucocitose, expondo o hospedeiro a bactérias e aos seus componentes, assim como também o expõe à entrada de lipopolissacarídeos (LPS) na corrente sanguínea. Como consequência da agressão microbiana, ocorre uma ativação e libertação de citocinas inflamatórias, que afetam a integridade endotelial e promovem alteração no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, degeneração vascular, agregação plaquetária e consequente coagulação sanguínea. Fenómenos que participam na aterogénese e na exacerbação dos processos ateroscleróticos e fenómenos tromboembólicos. (2)

Dado o interesse crescente na patogénese da DCV, diversas hipóteses têm sido formuladas levando em consideração a intensidade da resposta

inflamatória na DP crônica e avançada, podendo ser este um dos fatores responsáveis pelo agravamento da DCV. (3)

Estudos futuros poderão comprovar se a DP será uma mais-valia no prognóstico de DCV, ou se a periodontite atua como fator agravante no desenvolvimento e/ou aceleração das DCV.

Este trabalho tem como objetivo verificar se é possível afirmar com base na evidência científica uma associação entre a DP e a DCV, compreender quais os mecanismos que interligam estas duas patologias e com base na evidência até hoje estabelecida colocar a hipótese, que se pretende elucidar: a supressão da doença periodontal vai resultar numa diminuição do risco de morte por doença cardiovascular.

2. Revisão da literatura

A compreensão do fenómeno em estudo e a resposta à questão de investigação deste trabalho requer que previamente se abordem os seus dois conceitos centrais – Doença Periodontal (DP) e Doença Cardiovascular (DCV) – bem como o que já se sabe da relação entre ambos. Segue-se assim a revisão da literatura destes conceitos.

2.1 Doença Periodontal (DP)

Sobre a DP abordar-se-á a sua: epidemiologia e impacto na saúde populacional, etiologia, manifestações clínicas e fisiopatologia.

2.1.1 Epidemiologia e impacto na saúde da DP

A DP é uma patologia prevalente em todo o mundo, sendo mesmo a segunda maior causa de patologia dentária na população adulta mundial, afeta cerca de 90% da mesma população. Está, atualmente, mais associada a populações com poucos recursos económicos e a baixo nível educacional. (4,5) Na Europa estima-se que 10 % da população seja portadora de formas graves de DP. (6) No entanto, esta prevalência está longe de ser rigorosa pelo facto de não existirem ainda critérios uniformes e bem estabelecidos para a patologia. (4)

Nos adultos a DP apresenta-se como uma das doenças crónicas mais prevalentes que sem tratamento passa a representar um problema para a saúde e bem-estar geral sendo mesmo considerada um fator de progressão da diabetes e de determinadas doenças cardiovasculares. (7)

Para a sua prevenção precoce a Organização Mundial de Saúde (OMS) aconselha a avaliação da DP a partir dos 12 anos de idades através do Índice Comunitário Periodontal (ICP). (8) Além desta avaliação, é obviamente recomendada a existência de bons cuidados dentários preventivos que oferecem múltiplos benefícios particularmente na qualidade de vida. [3]

A classificação ICP funciona pelo seguinte score: 0= condições periodontais saudáveis; 1= sangramento gengival; 2= cálculo dentário detetado durante a sondagem; 3= bolsas periodontais (4 a 5 mm); 4= bolsas periodontais superiores a 6mm; X= sextante excluído (menos de 2 dentes presentes); 9= registo ausente. (9)

No que toca aos dados reunidos pela OMS através desta classificação do ICP, a nível Europeu, cerca de 80% dos adultos entre os 35 e 44 anos possuíam uma classificação de ICP 2,3 ou 4, sendo que cerca de 15% representam apenas a classificação ICP 4. E este número tende a aumentar quando passamos à considerar a faixa etária entre os 65 e os 74 anos (20%).(5)

2.1.2 Etiologia da DP

Esta é uma doença crónica, multifatorial e imune que ocorre como resposta a antigénios periodontopatogénicos. (10) Definida como sendo sujeito e sito-específica, esta patologia evolui continuamente com períodos de exacerbação e de remissão, que resulta de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e seus produtos. A sua progressão é favorecida pelas características morfológicas dos tecidos afetados, o que a distingue de outras doenças infecciosas. (11)

A evidência recente sugere que o risco cardio-metabólico que inclui fatores como o peso, a dislipidémia e a hipertensão está associado ao aumento da probabilidade de desenvolver DP, considerando estes fatores quer como elementos individuais quer combinados. (12)

Outros fatores de risco que estão, sem dúvida, associados à DP (excluindo a acumulação bacteriana nos dentes) são o tabagismo e a diabetes *mellitus*. (12) Relativamente aos fumadores, estes tornam-se uma população de risco porque a nicotina afeta diretamente as células recetoras da inflamação, a estrutura e função dos fibroblastos e o processo de cicatrização. Já em relação à diabetes o risco de desenvolver uma DP está relacionado com os produtos da glicação das proteínas, que podem estimular a resposta inflamatória. A periodontite

severa chega mesmo a estar relacionada com complicações diabéticas e elevada morbi-mortalidade. (12)

Da mesma forma fatores genéticos também parecem ter um importante papel no aparecimento da DP, especialmente associado à idade de início da DP e à perda prematura de tecido e dente. Para além destes, importa considerar, que a quantidade e características dos próprios percursores da inflamação (Interleucinas (IL) e fator de necrose tumoral (TNF)) podem ser influenciadas pelo padrão genético. (12) Existem ainda dados que indicam que a população caucasiana tem menor predisposição para a DP. (5)

2.1.3 Manifestações Clínicas e Fisiopatologia da DP

A DP engloba um grande número de doenças dos tecidos periodontais de origem predominantemente inflamatória e infecciosa. (12) As características básicas da DP são a presença de edema, hemorragia e exsudado. Numa fase mais avançada encontra-se também halitose e bolsas periodontais profundas ou relativamente profundas. No cenário mais grave surgem sintomas e sinais como a mobilidade dentária e eventual perda. (12)

Em relação aos microrganismos mais frequentemente responsáveis pela DP enumeram-se os seguintes: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannarella Forsythensis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* e *Treponema denticola*. (13)

A doença inflamatória mais comum é a gengivite, que se caracteriza por uma reação reversível dos tecidos dento-gengivais à acumulação de placa bacteriana (biofilme bacteriano), resolvida após remoção da mesma. Por outro lado a periodontite, também bastante comum, caracteriza-se por uma inflamação crónica e com consequências extremamente graves quando não tratada, podendo mesmo levar à perda dentária. (5,14)

As manifestações clínicas da doença são dependentes das propriedades agressoras dos microrganismos e da capacidade do hospedeiro em resistir à agressão. Embora o mais importante mecanismo de defesa resida na resposta

inflamatória que se manifesta inicialmente da mesma forma que a gengivite (Ver Figura 1), variações na eficácia protetora do processo inflamatório e o potencial patogénico das bactérias podem ser a causa principal das diferenças encontradas na suscetibilidade à DP. O processo inflamatório desencadeado pode culminar com a instalação de uma periodontite. (Ver Figura 2) (15)



Figura 1. Registo fotográfico de gengivite

(Fonte: própria)



Figura 2. Registo fotográfico de periodontite

(Fonte: própria)

Para a instalação da inflamação, ocorre inicialmente um desequilíbrio entre bactérias e defesas do hospedeiro que leva a alterações vasculares e à formação de exsudado inflamatório.

Esta fase manifesta-se através da alteração da cor da gengiva, hemorragia e edema, sendo uma situação reversível se a causa for eliminada. Esta situação, clinicamente definida como gengivite, promove a fragilização das estruturas dentárias, o que facilita o acesso dos agentes bacterianos agressores e/ou os seus produtos às áreas subjacentes, podendo resultar na formação de bolsas

periodontais até 3mm, com perda óssea e uma contínua migração apical do epitélio (epitélio de união). Este tipo de epitélio oferece menos resistência aos agentes agressores perpetuando o processo inflamatório. (15)

Apesar das alterações patológicas, o epitélio de união mantém-se unido ao dente, não havendo perda de inserção. (Ver Figura 3) É uma situação reversível, caso sejam removidos os fatores etiológicos. Contudo, tem um papel precursor na perda de inserção ao redor dos dentes se os fatores etiológicos não forem eliminados. (15,16)

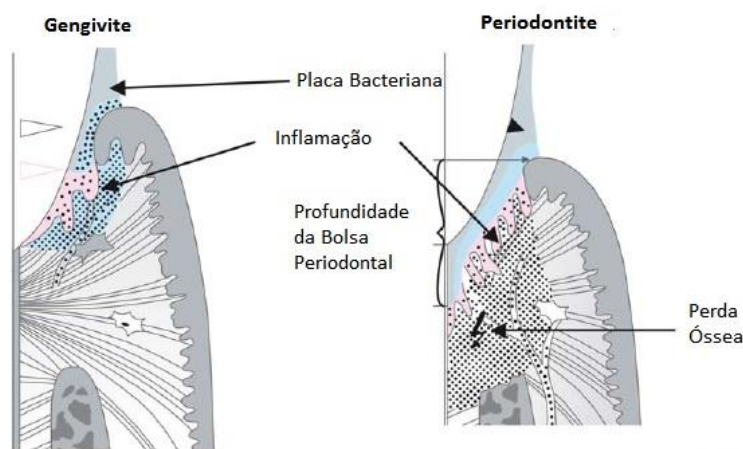


Figura 3. Gengivite é reversível. Periodontite envolve tecidos mais profundos com perda de osso, irreversível.

(Fonte: Sanz et al., 2010; Adaptação) (6)

Este processo culmina com a destruição dos componentes do periodonto, ou seja, cemento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar. A resposta imune de cada indivíduo tem um papel importante no início e progressão desta doença, como foi referido anteriormente, e pode ser influenciada por fatores de risco que se dividem em biológicos e comportamentais. Em presença de bactérias específicas o hospedeiro inicia uma resposta de defesa que condiciona o fato de ocorrerem ou não lesões a nível celular e tecidual. (15)

Esta resposta pode ser inespecífica (inata), no caso de um primeiro contacto com os referidos microorganismos, ou específica (adaptativa), quando já ocorreu contacto prévio entre o hospedeiro e os agentes bacterianos. A presença de bactérias e suas toxinas estimulam neutrófilos, fibroblastos,

células epiteliais e monócitos. Os neutrófilos libertam as metaloproteínases (MPM) que levam à destruição do colagénio. (15)

As restantes células envolvidas promovem a libertação de prostaglandinas (Pg), especialmente PgE₂, que por sua vez induzem a libertação de citocinas, entre as quais interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6) e o fator de necrose tumoral (TNF α), que conduzem à reabsorção óssea através da estimulação dos osteoclastos. Estas células, ainda que indiretamente, levam também à lise do colagénio por estimulação das MPM. (15)

Já em relação à periodontite, esta corresponde a uma situação de inflamação crónica com destruição do periodonto, bolsas periodontais superiores a 3mm, e ocorre quando as alterações patológicas verificadas na gengivite progridem até haver destruição do ligamento periodontal e migração apical do epitélio de união. Existe uma acumulação de placa bacteriana, ao nível dos tecidos mais profundos, causando uma perda de inserção por destruição do tecido conjuntivo e por reabsorção do osso alveolar.

Macroscopicamente, a gengiva apresenta-se eritematosa com sinais de inflamação. No entanto, esta característica pode não estar presente, como acontece nos pacientes fumadores nos quais a vasoconstrição provocada pelo tabaco simula ausência de inflamação. Uma situação de periodontite é sempre precedida de gengivite; no entanto, esta nem sempre termina com a instalação de uma periodontite. (15,16)

2.2 Doenças Cardiovasculares (DCV)

Para aprofundar o conhecimento da DCV segue-se a mesma sequência adotada anteriormente: abordagem da epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas e fisiopatologia.

2.2.1 Epidemiologia da DCV

Anualmente estima-se que estas doenças custem 196 biliões de euros por ano à economia Europeia e correspondem a cerca de quatro milhões de óbitos por ano na Europa (40% dos óbitos) (17,18)

As DCV constituem transtornos graves de maior prevalência em países industrializados e representam um problema de crescimento rápido nos países e em vias de desenvolvimento. De facto, estas doenças representam a principal causa de morte prematura em todo o mundo. (19)

Os países que têm maior prevalência destas doenças são também os países que apresentam desenvolvimento económico menor pelos custos que as mesmas acarretam não só em termos de morte mas pela baixa da produtividade quando a doença se instala entre a população trabalhadora ativa. (20)

No nosso país, os dados recentes indicam que em cada 100 mortes, mais de 30 são devidas à DCV e que, neste momento mata mais do que toda a soma das formas de cancro. (21)

Estas DCV são também as principais responsáveis pela taxa de morbilidade, invalidez em Portugal. No entanto foi descrito em 1999 que dos óbitos relacionados com a DCV cerca de 50% se devem a doenças cerebrovasculares e cerca de 20% se devem a isquemia cardíaca. [14] Em Portugal 12% dos Potenciais Anos de Vida Perdidos devem-se às CVD ou seja, anos de vida perdidos devido a morte prematura evitável, estima-se que o custo anual destas doenças seja de € 1.215.392. (20)

Para prevenir as DCV é imprescindível o controlo dos respetivos fatores de risco, através da implementação na população de medidas que promovam, junto da mesma, estilos de vida saudáveis identificando, simultaneamente, quais os indivíduos de risco. Esta promoção de um estilo de vida saudável deve integrar as políticas de saúde a nível de cuidados primários operacionalizadas pelos próprios profissionais de saúde, que devem estar bem conscientes do seu papel. Para tal, os profissionais devem manter uma postura pró-ativa, individualizar intervenções, serem consistentes e constantes na (in) formação aos seus utentes. (22)

Tem vindo a alcançar-se, ao longo dos anos, alguns sucessos na redução tanto da morbidade como da mortalidade devidas a DCV. No entanto, ainda se debate para compreender como é possível tratar e prevenir a aterosclerose e as suas consequências, enquanto processo base comum a quase todas as DCV. Este tem sido um enorme desafio para a comunidade científica em geral. (23)

É pouco claro o porquê de algumas pessoas tolerarem altos níveis, no que toca a fatores de risco para a DCV, enquanto outras desenvolvem DCV apesar de terem níveis considerados normais. Depois de estarem definidos os fatores de risco para a CVD, a pesquisa foca-se nos fatores chave do processo de transição entre os fatores de risco, a subclínica da doença e o diagnóstico propriamente dito. (24)

Talvez como consequência de todos estas factos e da necessidade de prevenção, desde há 10 anos o número de artigos relacionando a DCV e a DP duplicou. (25)

2.2.2 Etiologia da DCV

A DCV ocorre em consequência de uma série complexa de acontecimentos que começa com desequilíbrio homeostático causado por interações anormais do ambiente e/ou com alterações genéticas. (26)

No que concerne a fatores de risco, estes não indicam necessariamente uma causa ou relação direta com determinado efeito, sendo melhor usada como preditor de doença e/ou mortalidade.

Alguns dos fatores em que foi demonstrada uma associação forte, constante e independente com eventos cardiovasculares são designados tradicionais, sendo os restantes fatores, menos esclarecidos ou incertos, são considerados preditores ou biomarcadores. (Quadro 1) (27)

Na sequência de estudos realizados, foram estabelecidos como fatores de risco principais ou tradicionais: o aumento da concentração sérica do colesterol total e associado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis baixos do colesterol associado à lipoproteína de elevada densidade (HDL), aumento da pressão arterial, intolerância à glicose ou diabetes *mellitus*, tabagismo, obesidade, idade, pós-menopausa e antecedentes familiares de cardiopatia isquémica, etc. (27)

Quadro 1. Alguns Fatores de Risco e Biomarcadores de DCV

Principais fatores de risco modificáveis

Hipercolesterolemia total e aumento LDL-colesterol, diminuição do HDL-colesterol;

Hipertensão arterial;

Hábitos tabágicos;

Excesso de peso e obesidade total e abdominal;

Sedentarismo;

Diabetes mellitus;

Stress Psicossocial;

Consumo excessivo de álcool

Insuficiência Renal Crônica grave (taxa de filtração glomerular estimada inferior a 30mL/min/1.73m²)

Hipertensão Arterial (HTA)

Principais fatores de risco não modificáveis

Intolerância à glicose;

Antecedentes familiares e pessoais de cardiopatia isquêmica prematura;

Sexo masculino;

Idade pós-menopausa (sexo feminino);

Outros fatores predisponentes

Características étnicas

Fatores psicossociais

Dieta do “tipo ocidental”

Biomarcadores

Lipídicos: Apo B/A1; Triglicéridos; Lipoproteína (a)

Inflamatórios: (PCR); (IL 6 e 18); Fator de necrose tumoral (TNF α);

Moléculas de adesão celular

Hemostasiológicos e pró-trombóticos: Fibrinogénio; Homocisteína;

Dímeros-D; Amilóide A; Ativador do plasminogénio tecidual (tPA); Inibidor do ativador do plasminogénio (PAI-1)

Oxidantes: LDL ox; Isoprostanos

Inibidores de monóxido de azoto (NO): Dimetilarginina assimétrica

Biomarcadores Imagiológicos

Espessamento da íntima e média carotídeas

Calcificação coronária

Outros biomarcadores físicos

Hipertrofia ventricular esquerda

Fibrilhação auricular

Falência cardíaca

Doença arterial periférica

Biomarcadores genómicos/proteómicos

Polimorfismos

Em cerca de metade de todos os indivíduos com DCV não se identifica nenhum dos fatores de risco tradicionais. Esta realidade parece resultar de não ser sistematicamente avaliado, em cada doente, o tempo a que esteve exposto a pelo menos um dos fatores de risco. Ao proceder-se a essa avaliação, ficou

comprovado que a exposição prévia a diversos fatores de risco era uma situação comum em quase todos os doentes que desenvolviam um evento cardiovascular. Entretanto, foi verificado em ensaios clínicos que a redução efetiva dos fatores tradicionais de risco cardiovascular variava apenas entre 20 a 40%. Perante esta discrepância novas estratégias tiveram de ser elaboradas e novos fatores de risco pesquisados. (27)

A avaliação dos fatores de risco preditivos tem sido baseada num conjunto fiável de biomarcadores de natureza diversificada que, em comum, evidenciam capacidade de medição (direta ou indireta) ou de acompanhamento das anomalias detetadas em indivíduos com doença aterosclerótica manifesta. As potencialidades e utilidade prática dos biomarcadores de risco cardiovascular não só completam a avaliação de risco global pelos fatores tradicionais como poderão especificar as decisões terapêuticas. (27)

2.2.3 Manifestações Clínicas e Fisiopatologia da DCV

No grupo das DCV, identificados por estes fatores de risco, incluem-se acidente vascular cerebral, hipertensão arterial (HTA), doença arterial dos membros inferiores (DAMI), doença arterial coronária - que inclui angina de peito, isquemia silenciosa e enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, morte súbita e endocardite infecciosa (EI). (28)

As manifestações das diferentes DCV geralmente obedecem a isquemia do miocárdio, alterações da contração ou relaxamento do miocárdio, obstrução do fluxo sanguíneo ou alterações do ritmo ou da frequência cardíaca. (26)

A isquemia é causada por um fornecimento inadequado de sangue oxigenado a uma área de um tecido, com efeitos nocivos para esse tecido ou seus componentes celulares: privação de oxigénio (hipóxia ou anóxia) e de nutrientes, e da remoção de substâncias tóxicas. (28)

A obstrução ao fluxo sanguíneo como a que ocorre na estenose valvular ocasiona sintomas semelhantes aos produzidos na insuficiência do miocárdio. As arritmias cardíacas aparecem de modo súbito e os sintomas resultantes são

as palpitações, dispneia, hipotensão e síncope. De modo geral, apresentam-se bruscamente e desaparecem com a rapidez com que se desenvolvem. (26)

Embora a função miocárdica ou coronária seja adequada em repouso, pode ser insuficiente durante o esforço. Muitos indivíduos que apresentam DCV são assintomáticos, tanto em repouso como em esforço, mas podem manifestar algum sinal patológico durante a exploração física, como um sopro cardíaco, aumento da tensão arterial sistêmica, anomalia no eletrocardiograma, anomalia em radiografia ou noutro exame imagiológico. Visto que a primeira manifestação clínica de doença arterial coronária (DAC) pode ser fatal (morte vascular súbita, enfarte do miocárdio (EAM) agudo ou acidente vascular cerebral (AVC)) é indispensável identificar pacientes em risco elevado e adotar medidas terapêuticas e preventivas. (26)

Aterosclerose

A aterosclerose é a principal causa para doença coronária e acidente vascular cerebral causando a morte de 50 em cada 100 portadores da doença. (29)

Uma vez que o facto etiológico da maioria das DCV se foca na AS e esta tem uma elevada prevalência, torna-se crucial saber mais sobre a sua patogénese, especialmente porque se estima que em 2020 as DCV sejam a principal causa de morte nos países emergentes. (30) O fenómeno da AS é usualmente silencioso e já se encontra avançado quando se encontram os primeiros sinais clínicos. (31)

Atualmente a AS é reconhecida como uma doença com períodos de atividade e quiescência, com expressão focal apesar de ser uma doença sistêmica, pelo que o envolvimento dos diferentes territórios vasculares orgânicos não é uniforme. A nível fisiopatológico esta doença atinge os grandes e médios vasos arteriais, a palavra aterosclerose deriva do latim e significa endurecimento das artérias (esclerose) com consistência mole (atero).(2,28,32)

Em linhas básicas a patologia é caracterizada por uma disfunção no endotélio existindo uma acumulação gradual de placas ateromatosas na parede arterial

que eventualmente acabam por resultar numa diminuição do lúmen arterial (Ver figura 4) diminuindo o fluxo sanguíneo para tecidos distais. Outro possível desfecho desta doença são as síndromes coronárias agudas quando as ditas placas se tornam instáveis soltam-se e despoletam trombooses coronárias. (28)

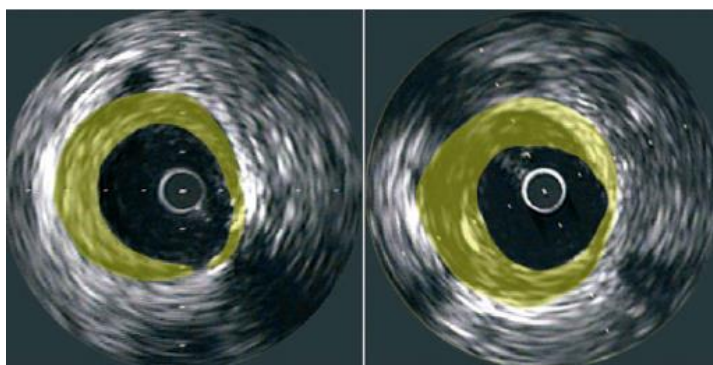


Figura 4. Ultra-Som representativo da progressão das placas de ateroma (zona amarela)

(Fonte: Nicholls et al., 2006) (33)

Para compreender melhor a AS é importante reconhecer a estrutura e função da artéria. Constituída por 3 camadas concêntricas: a íntima (mais interna) com um revestimento basal coberto por endotélio que regula a hemóstase, a trombose, o tónus e a permeabilidade vascular; a média, com músculo liso vascular e que controla o tónus vascular; e a adventícia (mais externa) que transporta sangue e inervação para a artéria propriamente dita. (31)

O processo aterogénico ainda que multifatorial pressupõe sempre uma alteração da parede arterial que termina com a formação de placas ateromatosas, dando origem a diferentes graus de redução do fluxo arterial. Duas componentes fisiopatológicas são fundamentais neste processo: uma componente celular e outra bioquímica ou humoral. Explorar-se-ão estas componentes adiante. (34)

A atividade celular implica não apenas células endoteliais vasculares, mas também um conjunto de outros elementos, monócitos e macrófagos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas e células musculares lisas 'residentes' na parede arterial. A patologia resultante da estimulação contínua, interativa e exagerada destes tipos celulares, resulta na penetração e acumulação de células na espessura da parede, com alteração e perturbação funcional das

células do músculo liso da parede arterial. Deste modo, forma-se um aglomerado celular, rico em macrófagos carregados de lípidos, fibroblastos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas, que participam na constituição das paredes ateroscleróticas. (34)

Existe ainda evidência considerável, que os mecanismos autoimunes têm uma importante função na fisiopatologia da aterosclerose através do mimetismo molecular que acontece entre a resposta imunológica do organismo a elementos como agentes oxidantes, as próprias células endoteliais, macrófagos. (35)

Evidenciando este processo com mais pormenor, quando há uma agressão ao endotélio, as células endoteliais passam a expressar moléculas de adesão às quais os leucócitos podem aderir. Estas chamam-se moléculas de adesão às células vasculares (VCAM) e moléculas de adesão intracelulares (ICAM). Selectinas e integrinas também parecem contribuir para a adesão leucocitária. Uma vez aderidos ao endotélio, os leucócitos penetram na íntima por diapedese através das junções entre as células endoteliais. (2,36)

Os leucócitos (linfócitos T ativados, monócitos/macrófagos), são os responsáveis pela captação de lípidos modificados, principalmente o LDL oxidado. Assim, os monócitos aderem ao endotélio através das moléculas de adesão coadjuvados pela da angiotensina — II e da endotelina-1, enquanto moléculas vasoativas, para promover a migração e crescimento celular. Posteriormente entram na íntima, onde se transformam em macrófagos e acumulam lípidos, para depois converter-se em células espumosas (Ver Figura 5). (28)

Os fatores libertados pelas plaquetas ativadas a nível da superfície celular causam a continuação da migração de células musculares lisas, da média para a íntima, seguida por proliferação e síntese dos componentes da matriz extracelular, o que levará à acumulação de colagénio no interior da parede arterial (Ver figura 5). (36)

Paralelamente os mediadores inflamatórios levam à perpetuação da reação inflamatória favorecendo a progressão da estria lipídica, que acaba por dar

origem a uma placa cada vez mais fibrosa. Assim, a placa aterosclerótica evolui, podendo desenvolver fissuras, hematomas e trombose, os quais são responsáveis pelas complicações da AS. (36)

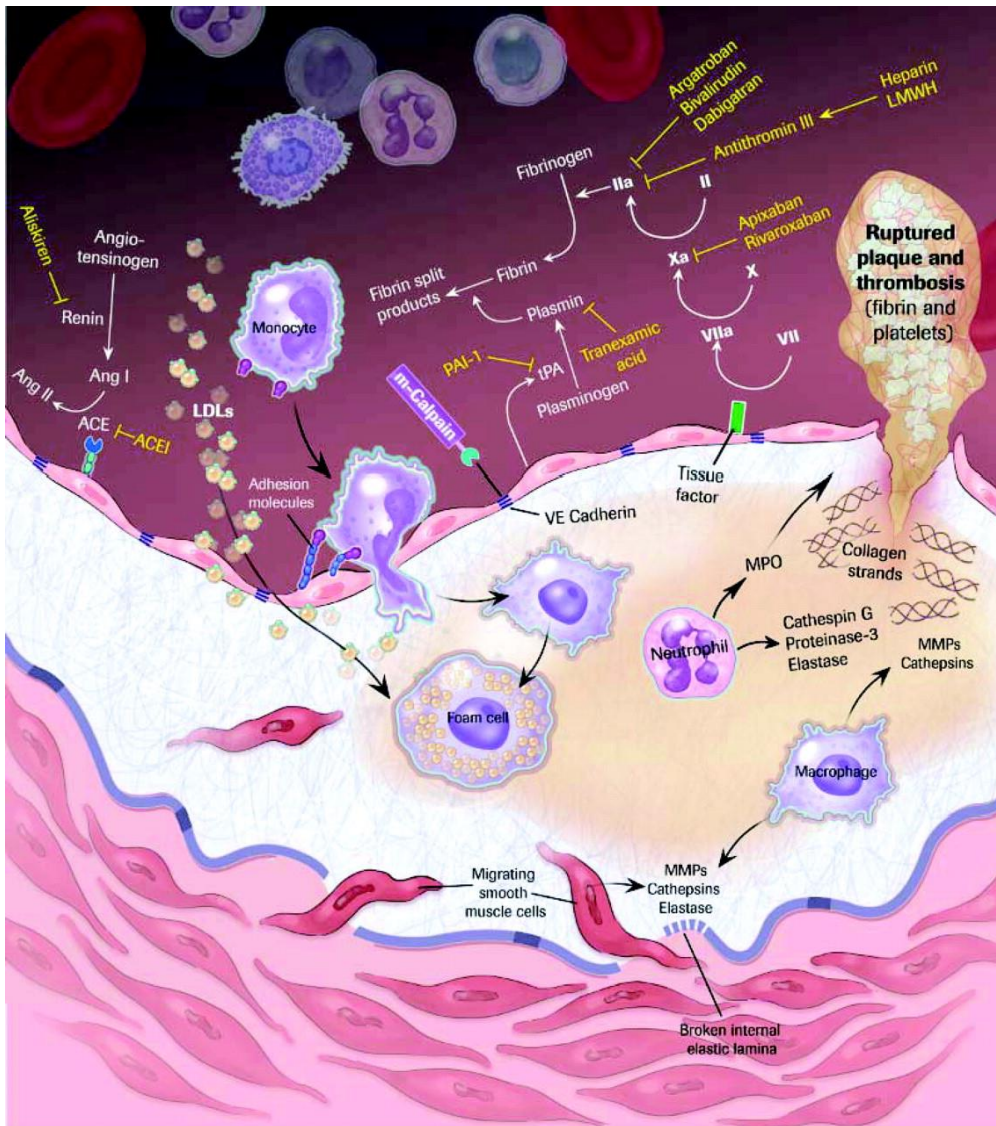


Figura 5. Efeito e interações entre os vários fatores presentes na inflamação na inflamação arterial

O excesso de LDL fica retido na íntima. Modificações enzimáticas e oxidativas induzem as células endoteliais a expressar moléculas de adesão leucocitárias. As LDL acumulam-se nos macrófagos onde sofrem transformação em células espumosas.

(Fonte: American Heart Association Journals) (37)

Posteriormente, várias moléculas endógenas, como as endotoxinas, LDL oxidado, entre outros, podem induzir os macrófagos a libertar citocinas, radicais livres, protéases e outras moléculas, as quais ao promover a inflamação e que conduzem à lesão tecidual.(32)

São exemplo de citocinas as interleucinas, o TNF α , o interferão γ . Particularmente, a interleucina-6 (IL-6) estimula os hepatócitos a produzir proteínas de fase aguda: fibrinogénio, PCR, amilóide sérico A. (32)

Ademais do que foi já descrito, o balanço hemostático a nível local está alterado: os níveis de inibidor do ativador do plasminogénio estão aumentados, o ativador de plasminogénio tecidual e trombosmodulina estão diminuídos e a baixa libertação de NO favorece a ativação e adesão plaquetária. (28)

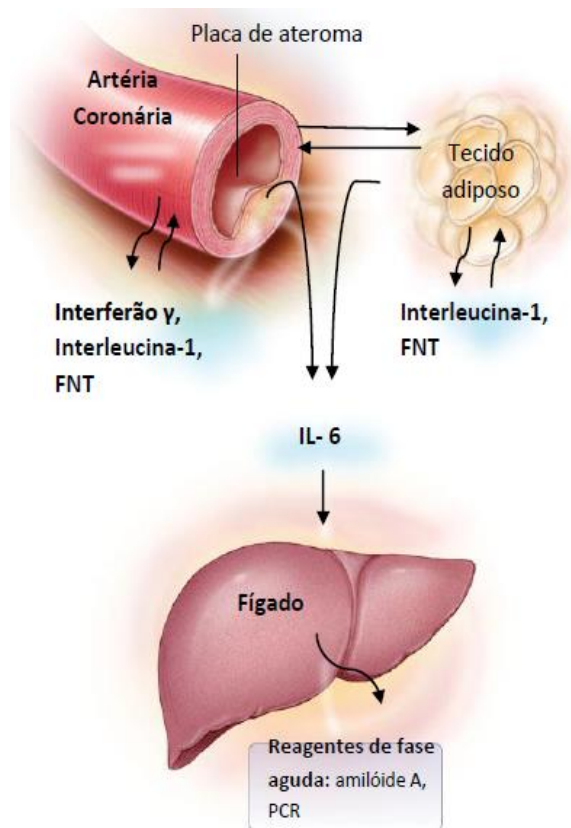


Figura 6. Cascata das citocinas

A ativação de células imunes na placa de ateroma, leva à produção de IL1, FNT, interferão γ , que levam à produção de IL-6. Essas citocinas são produzidas em vários tecidos em resposta a infeção e no tecido adiposo em pessoas com síndrome metabólica. A IL6 estimula a produção (principalmente no fígado) de agentes de fase aguda.

(Fonte: Hansson, 2005; Adaptação) (32)

O processo inflamatório é uma constante em todas as etapas do processo aterosclerótico desde a ativação e disfunção do endotélio, à formação e rutura da placa aterosclerótica. É na progressão das lesões, e ainda favorece as complicações trombóticas desta doença. A inflamação intra-lesional e extra-lesional promove a evolução da placa de ateroma e precipita eventos de DCV. (2)

Outras moléculas bioativas, e ainda células características de inflamação, são potencialmente úteis como marcadores da evolução da resposta inflamatória e também marcadores de eventos clínicos cardiovasculares. Estes alvos potenciais para a aplicação clínica incluem fatores de risco pró-inflamatórios tais como LDLox, citoquinas, moléculas de adesão (intercelular, vascular, selectinas), mediadores inflamatórios com ações hepáticas (IL-6), ou produtos da estimulação hepática como os reagentes de fase aguda amilóide sérico A e a proteína C reativa (PCR).

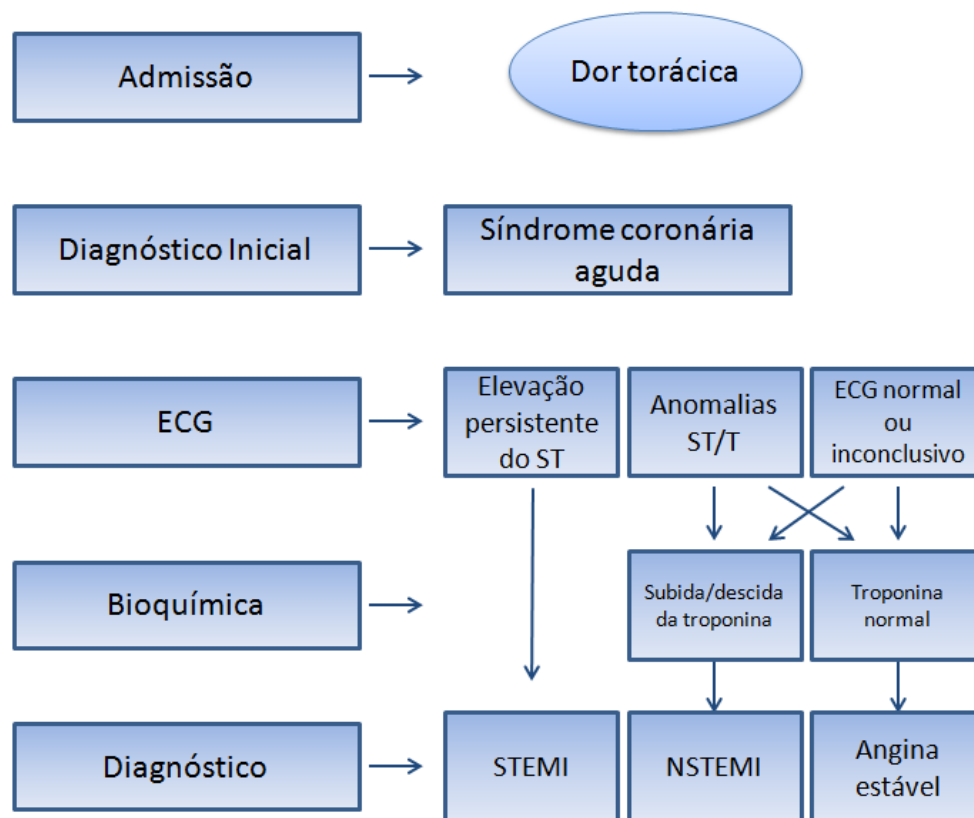
Outros indicadores de resposta celular à inflamação como leucocitose ou elevação da velocidade de hemossedimentação também podem ser observados. (34)

Síndromes Coronárias Agudas (SCA) com e sem Elevação de ST

A nível de sintomatologia estas síndromes são definidas geralmente por dor torácica mas a classificação de cada doente é baseada no eletrocardiograma (ECG).

Existem dois tipos de doentes: os que indicam dor torácica aguda e o ECG mostra elevação superior a vinte minutos do segmento ST, o que significa existência de oclusão coronária total aguda levando na maior parte das ocorrências ao desenvolvimento de um enfarte agudo do miocárdio (EAM); e os que indicam dor torácica aguda mas o ECG não revela elevação persistente do segmento ST podendo revelar outro tipo de anomalias relacionadas com angina ou enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST dependendo também dos resultados bioquímicos do doente (Ver figura 7). (30)

As manifestações clínicas mais frequentes do SCA são a “pressão” ou sensação de peso retrosternal, ou seja a angina de peito, que irradia para o braço esquerdo, pescoço ou maxilar. Esta dor pode ser contínua ou intervalada. Outros sintomas menos típicos são: diaforese, náusea, dor abdominal, síncope e dispneia. (30)



ECG= eletrocardiograma; NSTEMI= enfarte do miocárdio sem elevação do ST;
STEMI= enfarte do miocárdio com elevação do ST

Figura 7. Espectro da Síndrome Coronária Aguda

(Fonte: Sociedade Portuguesa de Cardiologia; Adaptação) (30)

Tal como foi descrito das ferramentas para diagnóstico destaca-se o ECG, mas deve também ser sempre realizado o exame físico e a verificação de biomarcadores: creatinina quinase, respetiva isoenzima MB, proteína-C reativa, D-dímeros, BNP/NT-proBNP, hemoglobina, leucócitos e marcadores da função renal. Excluindo os dois primeiros biomarcadores, os restantes são

principalmente para diagnóstico diferencial quando existe de facto alteração no valor das troponinas cardíacas. (30)

Para tratamento destes SCA aconselha-se agentes anti isquémicos que ajudam a diminuir e procura de oxigénio por parte do miocárdio, agentes anti-plaquetares para prevenção da agregação plaquetar e anticoagulantes para inibição da produção de trombina. No entanto, todos os indicados anteriormente são prescritos e administrados de acordo com normas estritas relativamente às características de cada doente (idade, antecedentes, comorbilidades, etc.) (30)

Endocardite Infeciosa (EI)

A apresentação clínica desta patologia é altamente variável e depende da combinação de uma série de patologias intracardíacas, evolução da infeção e possível envolvimento extra cardíaco. Esta doença pode surgir de forma insidiosa como no caso de infeções por *Streptococcus* ou com surpreendente *Staphylococcus aureus*. (28)

As manifestações desta doença podem incluir:

- Sinais e sintomas de infeção – anorexia, perda de peso, febre, suores noturno e em casos mais graves, anemia, esplenomegalia, mal-estar
- Manifestações cardíacas de infeção – insuficiência cardíaca congestiva, palpitações, taquicardia, pericardite e bloqueio auriculoventricular
- Sintomas e sinais devido à deposição de complexos imunes – petéquias, nódulos de Osler, áreas eritematosas e hemorrágicas não dolorosas nas palmas das mãos e dos pés, manchas de Roth, hemorragias conjuntivais e da retina, hematúria microscópica, glomerulonefrite, insuficiência renal, encefalopatia tóxica e artrite.

A endocardite infecciosa implica uma série de complicações frequentes tanto a nível local como a nível sistémico. (28)

Localmente pode acontecer insuficiência cardíaca progressiva, edema pulmonar, perfuração do septo interventricular, ruptura do aneurisma do seio de Valsava para o ventrículo esquerdo, bloqueio auriculoventricular quando a infecção se estende para o septo interventricular, abscesso intracardíaco quando se trata de uma infecção valvular. Este tipo específico de infecção nas válvulas do coração ocorre em 25 a 50% dos casos de endocardite aórtica, 1 a 5% quando se trata de endocardite da válvula mitral mas raramente quando se trata da tricúspide que, no entanto, é muito frequente quando existe endocardite de uma válvula artificial. (24,28)

Por outro lado, quando se trata de complicações sistémicas da endocardite refere-se as embolias. Estas embolias sépticas que podem envolver qualquer parte do sistema circulatório e em cada 100 doentes que tiveram uma embolia, 40 voltarão a ter. O risco de repetição varia muito consoante o organismo, a presença e a extensão de vegetações. (28)

É muito importante, na avaliação deste risco: pedir especificamente ao doente a história completa sobre idas recentes ao dentista, infeções, cirurgias, medicação endovenosa, ou instrumentação que podem levar a bacteremia. Examinar potenciais portas de entrada para infecção como lesões na pele e nos dentes. (24)

Os doentes podem ser classificados quanto ao seu risco de desenvolver uma endocardite infecciosa, no entanto, muitos deles desenvolvem-na mesmo sem nenhum fator de risco associado. No topo da tabela do risco para desenvolver uma endocardite infecciosa estão os portadores de válvula artificial, ou doentes com previa endocardite, com doença valvular aórtica, regurgitação mitral, doença cardiopatia congénita cianótica, ducto arterioso patente ou em casos de *shunt* pulmonar.

As manifestações clínicas de uma endocardite infecciosa, devido à sua baixa especificidade, podem dificultar o diagnóstico. A classificação de *Duke* costuma ser utilizada para destrinçar este tipo de casos, apesar de serem critérios utilizados desde 1994, tem vindo a sofrer melhorias e apresenta uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 99%. Estes critérios dizem respeito aos resultados da hemocultura, à evidência de envolvimento do

endocárdio através do ecocardiograma, predisposição à endocardite, eventos vasculares e imunológicos. (28)

Os microrganismos mais comuns na endocardite infecciosa são o Estreptococos (50 a 60%), Enterecocos (10%), Staphylococcus aureus e epidermidis (25%), cultura negativa (5 a 10%). (38)

Na endocardite de hemocultura negativa é frequente que o doente tenha realizado antibioterapia recentemente, ou em caso de etiologia microbiológica pouco usual da doença: febre Q, *Chlamydophila psittaci*, espécies de *Haemophilus spp.*, *bartonella*, *Tropheryma whipplei*, *Legionella spp.*, *aspergillus* e outros fungos (ver figura 9). (24)

O tratamento da endocardite infecciosa depende bastante do tipo de microrganismo que a causou, no entanto, muitas vezes é necessário iniciar antibioterapia antes de chegarem os resultados da hemocultura. Nesse caso, a escolha do antibiótico dependerá da forma como se apresentou a doença, se teve um curso gradual, se iniciou com um episódio agudo, se existe colocação recente de prótese valvular ou se existiu administração de droga ou medicação EV frequentemente.

A antibioterapia deve ser preferencialmente administrada através de um acesso venoso central. A duração do tratamento pode ir de 2 até 6 semanas, consoante o microrganismo e a antibioterapia escolhida. (28)

Relativamente à profilaxia, todos os doentes classificados como tendo risco alto ou moderado de desenvolver uma endocardite, devem receber profilaxia antibiótica nos seguintes contextos:

- Amigdalectomia ou adenoidectomia;
- Cirurgia, dilatação ou terapia a laser a nível do esófago;
- Esclerose de varizes esofágicas;
- Cirurgia abdominal;
- Enema bário;
- Sigmoidoscopia;
- Cirurgia a nível dos ureteres, rins, próstata ou bexiga;

- Procedimentos dentários. (24)

A Associação Americana de Medicina Dentária recomenda profilaxia para a EI, dentro dos 6 meses após o procedimento dentário, em pacientes com determinadas DCV. (Ver figura 8) A antibioterapia profilática é aconselhada em determinados casos de procedimentos dentários. (Ver figura 9) É de referir que apesar de esta profilaxia ser razoável nestes pacientes, a sua efetividade é desconhecida. Existe por isso, uma necessidade de mais estudos. (39)

Condições Cardíacas associadas a maior risco de eventos adversos derivados de EI, para as quais profilaxia, no âmbito da medicina dentária, é razoável

-Válvula protética cardíaca ou material usado para reparação de válvula cardíaca

-EI prévia

-Doença Cardíaca Congénita*

- doença cardíaca congénita não reparada, incluindo dreno paliativo
- defeito cardíaco congénito reparado com material protético, quer colocado em cirurgia quer em cateterismo, durante os primeiros 6 meses após o procedimento**
- doença cardíaca congénita reparada, com defeitos residuais no local ou adjacente ao local do *patch* protético ou dispositivo protético (que inibe a endotelização)

*Excetuando para as condições referidas acima, a profilaxia antibiótica deixa de ser recomendada para outras formas de doença arterial coronária

** Profilaxia é razoável porque a endotelização do material protético ocorre dentro de 6 meses após o procedimento

Figura 8. Profilaxia de condições cardíacas associadas a EI

(Fonte: Associação Americana de Cardiologia; Adaptação) (39)

Procedimentos dentários para quais a profilaxia de EI é razoável

Todos os procedimentos dentários que envolvam manipulação de tecidos gengivais, ou regiões periapicais dos dentes ou perfuração da mucosa oral.*

*Os seguintes procedimentos não necessitam de profilaxia: anestesia em tecidos não infetados, radiografia dentária, colocação/remoção de aplicações ortodônticas, colocação de brackets ortodônticos, esfoliação de dentes decíduos, sangramento dos lábios ou mucosa oral devido a trauma

Figura 9. Profilaxia de EI em procedimentos dentários

(Fonte: Associação Americana de Cardiologia; Adaptação) (39)

De acordo com a Associação Americana de Cardiologia, perante procedimentos dentários as seguintes *guidelines* devem ser aplicadas.(39)

Posologia para procedimento dentário			
Situação	Agente	Posologia: dose única 30-60 minutos anterior ao procedimento	
		Adulto	Criança
Oral	Amoxicilina	2 g	50mg/Kg
Impossibilidade <i>per os</i>	Ampicilina OU Cefazolina ou Ceftriaxona	2g IM ou IV 1g IM ou IV	50mg/Kg IM ou IV 50mg/Kg IM ou IV
Alergia a Penicilina ou Ampicilina Oral	Cefalexina* ^o OU Clindamicina OU Azitromicina ou Claritromicina	2g 600mg 500mg	50mg/Kg 20mg/Kg 15mg/Kg
Alergia a Penicilina ou Ampicilina e impossibilidade <i>per os</i>	Cefazolina or Ceftriaxona OU Clindamicina	1g IM ou IV 600mg IM ou IV	50mg/Kg IM ou IV 20mg/Kg IM ou IV

IM: Intramuscular; IV: Endovenoso
^o Ou outro primeira ou segunda geração de cefalosporina oral numa dose adulta ou pediátrica equivalente
* Cefalosporina não deve ser usada numa pessoa com historial de anafilaxia, angioedema ou urticária com penicilina ou ampicilina

Figura 10. Orientação da Associação Americana de Cardiologia para Endocardite Infeciosa

(Fonte: Associação Americana de Cardiologia; Adaptação) (39)

De forma geral a endocardite não tratada tem como único desfecho a morte. Apesar de nos últimos anos a agressividade das terapias e evolução da medicina ter levado a uma franca melhoria nos resultados esperados, ou seja, no prognóstico, ainda morrem de endocardite infecciosa 17 a 36% dos doentes, seja devido a ataque cardíaco seja devido a episódios de *Staphylococcus coagulase* negativo. (24)

Em última instância os utentes com DCV grave podem ter como única alternativa um transplante cardíaco natural (ver figura 10) ou artificial. Numa tentativa de prevenir situações deste género, e visto que a inflamação representa um importante papel na aterogénese e suas complicações, muitas investigações vão no sentido de identificar possíveis causas de inflamação crónica, tendo sido estudados múltiplos agentes. Entre eles encontram-se os micro-organismos também responsáveis pela doença periodontal. (40)

Doença Arterial Periférica

A funcionalidade da parede vascular depende de todo um conjunto de processos que harmoniosamente. Um dos processos importantes para a referida funcionalidade, prende-se com as forças de cisalhamento, modulação das trocas realizadas entre os elementos sanguíneos e os componentes do próprio vaso, entre outros. É precisamente este conjunto de fatores e ténue equilíbrio entre todos que desempenha um crucial papel no aparecimento de lesões que originam patologia e compromisso do sistema arterial.

A doença arterial periférica (DAP), decorrente do processo aterosclerótico da circulação arterial dos membros inferiores, insere-se na afeção aterosclerótica que acomete a circulação arterial de médio e grande calibre. Em termos semiológicos, pode apresentar-se assintomática em estádios iniciais; porém, pode evoluir para claudicação intermitente e até mesmo isquemia severa do membro inferior incapacitante, estando a gravidade destes sintomas diretamente relacionada com o grau de estreitamento luminal condicionado pela placa de ateroma. (24,28)

A incidência de claudicação intermitente no sexo masculino pode ir desde os 6 por cada 10,000 no intervalo dos 30 aos 44 anos de idade até aos 61 por cada 10,000 no intervalo 65 aos 74 anos; por sua vez, no sexo feminino, a sua incidência é pouco menos expressiva, com intervalos dos 3 por cada 10,000 dos 30 aos 44 anos de idade aos 54 por cada 10,000 na faixa etária dos 65 aos 74 anos. (24,41)

Estudos afirmam que a prevalência de DAP seja duas vezes superior à da claudicação sintomática. De facto, baseando-nos no Tornozelo-Braço *Índex* (TBI), a prevalência de DAP abaixo dos 60 anos de idade situa-se nos 3%, aumentando para 20% em idosos com mais de 70 anos. (24)

O processo aterosclerótico que está na génese da DAP é semelhante em etiologia e patogénese à AS envolvida nas síndromes coronárias agudas. Todavia, a doença arterial coronária está mais relacionada com eventos cardiovasculares de carácter agudo, ao passo que na AS periférica é mais comum a associação a eventos relativamente estáveis, com sintomas crónicos de claudicação e que só em casos pontuais evolui para isquemia crítica. (24,41)

O impacto hemodinâmico da doença arterial oclusiva é acessivelmente averiguado pelo cálculo do *ratio* entre a pressão arterial sistólica no tornozelo e a pressão arterial sistólica no braço. O exame Doppler é a técnica que se usa, por norma, para determinar estas pressões arteriais. Naturalmente, a pressão sistólica no tornozelo é superior à do braço, resultando num TBI normal ligeiramente superior a 1. É, portanto, considerado fator diagnóstico de DAP um TBI inferior a 0,90. Se um doente que se queixa de claudicação apresentar um TBI normal em repouso, avalia-se o TBI imediatamente após o exercício (normalmente a pressão arterial sistólica no tornozelo aumenta com o exercício, disparando o TBI para valores superiores a 1) e consegue-se inferir, por norma, um TBI compatível com o diagnóstico de DAP (<0,90), uma vez que uma pressão arterial sistólica decrescente com o exercício a nível do tornozelo é patológica. (28,41)

Dois tipos de dor são descritos na DAP: claudicação intermitente e dor isquêmica em repouso, acompanhada ou não de ulceração ou gangrena. Para classificação desta patologia conforme a sua progressão e quadro clínico, é frequentemente utilizada a classificação de Leriche e Fontaine (Ver Tabela 2). (28)

A claudicação pode ocorrer numa só perna (40% dos casos) ou em ambas as pernas (60% dos casos) e ocorre por isquemia reversível do membro inferior durante exercício ou simples caminhada, aumentando progressivamente até obrigar o doente a parar por desconforto intolerável. A dor isquêmica em repouso origina-se, por norma, a partir da evolução da obstrução arterial que esteve na gênese da claudicação. É uma dor que exacerba à noite quando o doente assume a posição horizontal, ou seja, quando deixa de haver o auxílio da gravidade à circulação arterial. A dor pode ser de tal modo severa que não é aliviada nem com doses substanciais de narcóticos. (24,41)

Quadro 2. Classificação de Leriche e Fontaine
(Fonte: Cunha et al. 2000, p. 42)

ESTADIO I	DOENÇA ASSINTOMÁTICA
ESTADIO II	CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE
II A	TOLERADA
IIB	INCAPACITANTE
ESTADIO III	DOR ISQUÉMICA EM REPOUSO
Pressão sistólica no tornozelo	>50 mmHg
Pressão sistólica no tornozelo	<50 mmHg
ESTADIO IV	NECROSE/ GANGRENA

**ISQUÉMIA
CRÍTICA**

Na observação clínica é fundamental a pesquisa de hipertensão arterial sistémica, murmúrios cardíacos e arritmias, sopro carotídeo ou aneurisma da aorta abdominal. Os principais troncos arteriais das extremidades devem ser palpados na avaliação de pulso, incidindo com especial cuidado no pulso femoral, poplíteo e pedioso. A pele deve ser inspecionada na pesquisa de rarefação pilosa, alterações de pele, úlceras, infeções ou traumas. (24,28)

É imperativo fazer uma avaliação global do risco destes doentes. Para tal, deve-se determinar parâmetros como a glicémia em jejum e pós-prandial, o nível de hemoglobina A_{1c}, ficha lipídica completa com triglicéridos e, tal como supracitado, a avaliação sistemática da pressão arterial. A mensura de proteína C reativa altamente sensível poderá ser útil na avaliação do risco do doente não só para DAP, mas também para eventos cardíacos isquémicos.

2.3 Relação entre a DP e a DCV

Considera-se que episódios agudos de infeção, devido ou não a problemas dentários possam ter um papel crucial na precipitação de um problema cardiovascular, ainda que, a infeção não esteja propriamente envolvida no desenrolar da AS.(42) Por outro lado, a infeção crónica pode constituir um fator de agravamento e prolongamento da DCV.

Foi em 1989 que dois estudos pioneiros colocaram a hipótese das infeções orais desempenharem um papel de causalidade na DCV. (43)

Não existem grandes dúvidas que a saúde oral e a saúde sistémica estão intimamente relacionadas (5), tal facto pode dever-se a que as doenças orais e as doenças crónicas não comunicantes tenham muitos fatores de risco em comum.(5)

Pelo peso destas doenças na sociedade torna-se extremamente importante estudá-las, do ponto de vista das consequências para a própria saúde pública, relativamente às repercussões desta potencial associação. (42)

Até à data existem estudos observacionais que demonstram uma relação entre a DP e a aterosclerose. No entanto não se provou qualquer relação consistente de causalidade. Intervenções periodontais parecem resultar numa redução da inflamação sistémica e na disfunção endotelial em estudos de curto prazo, mas não existe ainda evidencia que previne a AS ou modifica o seu resultado. (25)

Várias hipóteses têm vindo a ser delineadas no que concerne à relação entre estas duas patologias. Existem relatos de que a DP, através de um processo inflamatório pode causar infeção do endotélio e contribuir para a ocorrência de aterosclerose, aumentando o risco de isquemia e enfarte do miocárdio. (44)

Também já foi sugerido que os agentes patogénicos responsáveis pela DP podem induzir ou acelerar a AS através de: favorecimento de aumento de leucócitos e macrófagos a nível local, produção de fatores de crescimento, libertação de endotoxinas, aumento sistémico de citoquinas com a ativação de marcadores inflamatórios, conseqüente estimulação dos percursos de coagulação e ainda através da indução de alterações nas lipoproteínas resultando em condições pré-ateroscleróticas. (44)

Todavia, é fácil encontrar vários estudos com diferentes conclusões: em 1989 concluíram que existia elevada prevalência de infeção oral e acidente vascular cerebral mas apenas em parâmetros específicos – no sexo masculino e dependente da etiologia do AVC. Em 2006 um estudo concluiu que de facto existia mais frequentemente DP em doentes que tinham sofrido um EAM recentemente. (45)

Cinco revisões sistemáticas publicadas durante o último ano apoiam que, de facto, existe uma associação ente DP e DCV. Esta relação, apesar de ser classificada como modesta, foi considerada significativa. (46)

A DP pode ser considerada fator de risco para doença coronária, apesar de ainda serem necessárias provas de causalidade entre ambas, como por exemplo a avaliação da diminuição do risco de um evento cardiovascular após tratamento de doença periodontal. (46)

2.3.1 Plausibilidade biológica para a possível relação entre DP e DCV

O grande elo fisiopatológico descrito entre estas duas doenças, DCV e DP, relaciona-se com o facto de, apesar da resposta imunológica à agressão bacteriana, os microrganismos responsáveis não terem dificuldades em aceder diretamente à corrente sanguínea através de tecidos necrosados (epitélio) e ulcerados pela ação dos próprios. (47)

É importante não esquecer que a DP grave constitui um fator predisposição para a ocorrência de EI por ser um tipo de bacteremia recorrente. (28)

A associação entre marcadores sistémicos de exposição bacteriana secundária à DP foi investigada numa meta-análise de cinco estudos coorte e sete estudos transversais. Nesta meta-análise concluiu-se que a DP, concomitante com elevação de marcadores sugestivos de exposição bacteriana, está fortemente associada a doença coronária. Também encontraram espessamento da túnica íntima em doentes com periodontite, contudo não encontraram associação entre a DP e o EAM. (46)

Uma revisão levada a cabo no Brasil (48) também menciona 3 estudos observacionais onde se verifica esta associação. Num dos estudos incidente em 361 pacientes com periodontite e doença arterial coronária verificou-se um *odds ratio* de 2.6 para a associação. Num estudo transversal onde 634 pacientes padeciam de DCV verificaram uma diminuição da condição periodontal. E num terceiro estudo, caso-controlo, verificaram uma associação onde o OR=5.1 em pacientes com DP e síndrome coronária aguda. (46,49)

No entanto, as investigações epidemiológicas conduzidas até ao momento não esclarecem se existe uma associação causal entre a DP e a DCV ou se o que existe são fatores etiológicos comuns a ambas as doenças. É notória a falta de estudos clínicos com desenho adequado que demonstrem que as infeções crónicas são fatores independentes do risco cardiovascular. (12)

Para além de uma pobre higiene oral, existem outros fatores importantes para a ocorrência de DP relacionados com os hábitos tabágicos, malnutrição, hábitos alcoólicos, *stress*, diabetes, idade avançada, sexo masculino e outros.

(5) No entanto, esta quase poderia ser a descrição dos fatores de risco modificáveis para as DCV, o que nos deve deixar meditar sobre a coincidente descrição de fatores de risco e o possível enviesamento por esse mesmo motivo.

Não esqueçamos também que as pessoas que apresentam mais cuidados com à sua dentição, muito provavelmente, são, da mesma forma, cuidadosas com outras áreas da sua saúde. Sendo que o oposto também é muito provável que aconteça: poucos cuidados de saúde oral podem significar que a pessoa também terá menos cuidados com a sua saúde global. (35)

Neste caso, trata-se de um fator de confusão, ou seja, uma variável que pode causar a doença (s), em estudo além de que pode igualmente estar associada a exposição passível de originar a doença em estudo. Este facto aumenta a controvérsia do tema que se estuda. (50)

Este tipo de variáveis torna muito difícil delinear claramente uma relação entre os problemas em estudo, a não ser que se utilizem os métodos estatísticos apropriados e o efeito da relação conforme essas mesmas variáveis. (fatores de confusão) Muitas vezes só se tem em consideração alguns fatores de confusão e acaba por se manter o enviesamento por não se terem calculado todos os fatores possíveis. (50)

Em particular nesta pesquisa deve-se ter em atenção que as causas de DCV e DP fazem parte deste tipo de variáveis que estão na origem das doenças individualmente mas podem ser interpretadas como relação entre ambas não o sendo verdadeiramente.

Nesta matéria já foram realizadas investigações tentando afastar este tipo de erro estatístico. Uma delas, realizada em 1993, não encontrou relação entre gengivite e DCV mas encontraram relação estatisticamente significativa das pessoas que tinham periodontite desenvolverem DCV, mais 25% de probabilidade que as restantes mesmo depois do ajustamento das variáveis. (51)

Outra investigação com grande amostra foi realizada em 1996 concluindo a existência de uma relação entre perda de osso alveolar, profundidade da bolsa periodontal e DCV, e ainda risco de enfarte e mortalidade. (51)

Em 2000 foi realizado outro estudo que avaliou a associação entre DP e DCV. Mas, na verdade, a associação encontrada foi entre a periodontite e o risco de AVC sendo que o risco de ter um AVC foi maior em doentes portadores de periodontite, voltando a colocar o foco da relação entre as DP e as DCV nos micro-organismos responsáveis pela periodontite. (52)

O arquétipo da importância da inflamação crônica na DCV levou ao desenvolvimento de estudos incidindo na importância de determinados microorganismos (incluindo os da cavidade oral) na inflamação crônica, uma vez que estas infecções crônicas tendem a relacionar-se com a etiopatogenia das DCV, favorecendo através dos mecanismos descritos, a AS. (53)

Por outro lado em 2003 foi desenvolvido um estudo que evidenciou a importância do mecanismo inflamatório na associação entre a DP e a DAP. Nesse estudo, tentando analisar a relação entre a DP e a DAP, encontraram uma relação entre DP e aparecimento de doença arterial periférica. (46) No mesmo ano, foi desenvolvido um estudo para compreender a existência de relação entre a DP e AVC, concluiu-se que a perda dentária aumenta o risco de DCV, encontrou-se outra relação, mais ténue, entre a DP e o aumento do risco de AVC. (54)

Têm sido realizadas tentativas de compreender o processo fisiopatológico que aumenta o risco cardiovascular nos doentes que já possuem DP, tenta-se compreender se está mais relacionado com a infeção ou com a inflamação. (46) Existe quem defenda que a infeção local, com carácter crónico, eleva os níveis de mediadores inflamatórios sistémicos, promovendo a própria aterosclerose. (49)

Já foi descrita a importância das proteínas de fase aguda, moléculas de adesão celular e citocinas no processo de formação de ateroma. No entanto, a produção de proteínas de fase aguda é estimulada por citocinas e fator de necrose tumoral, ambos libertados na corrente sanguínea perante uma agressão microbiana. (28)

Outros intervenientes do processo de disfunção endotelial, PCR, colesterol LDL e fator ativador do plasminogénio total também encontrados em níveis mais elevados nos doentes com DP, associando-a a estes biomarcadores. (54)

Invasão de células endoteliais

Para perceber a possibilidade das bactérias orais estarem associadas à patogénese da AS, tem-se vindo a investigar que assinaturas moleculares de espécies de microrganismos orais podem ser encontradas em lesões ateromatosas. (35)

Todavia, apesar da lógica inerente à análise dos agentes patogénicos da DP como causadores do processo inflamatório das DCV - pela sua alta afinidade em termos de características – é importante não esquecer que existe a possibilidade de que as propriedades necessárias a esses agentes para induzir a aterosclerose, seja muito diferente daqueles que estão realmente envolvidos na destruição de tecido periodontal. (35)

O conceito de que a infeção pode contribuir para a aterosclerose é baseado em estudos que examinam os agentes patogénicos que podem causar infeção persistente com o referido agente a manter-se nas células sem proliferar. (35) Assim, ao examinar o potencial processo fisiopatológico que relaciona a DP à AS, parece lógico explorar o potencial de invasão celular que as espécies de microrganismos orais possuem.

No entanto, além dos referidos fatores que podem originar a relação em estudo, entre a DP e a DCV, os microrganismos desempenham um papel fulcral. A maior parte das DP são causadas por bactérias *gram* negativas com capacidade para penetrar nos tecidos, dependendo da carga viral [9] entrando na corrente sanguínea o microorganismo tem potencial para causar bacteremia podendo causar danos em qualquer parte do organismo, sendo que a mais suscetível é onde o mesmo circula. (24,28) Os microrganismos podem despoletar uma resposta por parte do organismo que induz a AS. Esta é uma vertente de efeito dos microrganismos mais direta. (42)

Descrevendo o processo de forma mais detalhada, bactérias patogénicas e respetivos produtos biológicos, como os lipossacarídeos, deslocam-se através da corrente sanguínea, após penetração, com facilidade, nos tecidos gengivais inflamados e ulcerados que cercam o dente, dispersando a nível sistémico estimulando uma resposta imunológica no hospedeiro em tecidos e órgãos

distais. Suportando esta teoria existem estudos que encontraram bactérias periodontais patogênicas na placa aterosclerótica e na parede arterial, estando este agente patogênico associado à disfunção endotelial. (38)

Contudo, se existir já uma condição de risco para o desenvolvimento de um processo de disfunção endotelial, como é o caso do colesterol elevado e a hipertensão arterial, o microrganismo pode atuar como fator agravante tornando o processo mais rápido através da estimulação das citocinas e fatores de crescimento, macrófagos e fatores de coagulação. (24)

Ainda conceptualizando a viabilidade da infecção por microorganismos da DP na DCV, vários estudos recolheram dados que demonstram que os microrganismos típicos da patologia oral são perfeitamente capazes de invadir as células do tecido epitelial. Foi também confirmada, através de estudos que utilizaram técnicas imunológicas, que o *P. Gingivalis*, tem capacidade de induzir efeitos pró-coagulação, estimulação do fator de crescimento diminuição do fator ativador plasminogênio e aumento da expressão do fator inibidor do ativador plasminogênio.

Outros estudos concluíram que este microrganismo pode induzir as células endoteliais à produção MCP-1, proteína-1 monócito quimiotático que dirige a migração dos monócitos. Mesmo as células mortas do referido microrganismo têm essa capacidade apesar de ter menor impacto. Nesse mesmo estudo concluiu-se que aplicar *P. Gingivalis* em células endoteliais resulta na perda das propriedades de adesão e mesmo apoptose da célula endotelial. (35)

Existe ainda evidência que, determinadas espécies de microorganismos podem ajudar outras na invasão do endotélio. Ou seja, depois de uma fase prolongada intracelular, existem microrganismos que perdem a capacidade de se multiplicarem. No entanto, quando na presença de outro microrganismo incubado em células vasculares mais novas, pode recuperar a sua capacidade de proliferação. Desta forma a transmissão intracelular pode resgatar microrganismos latentes de um estado de dormência até um estado completamente restabelecido e viável. (35)

Estes dados claramente indicam que a invasão endotelial por espécies de microrganismos responsáveis pela DP, deve ser encarada com muito rigor pelo seu potencial e importância como mecanismo patogénico na AS. (35)

Existe um estudo (Ziebolz et al., 2012) que apesar de falhar na tentativa de relacionar o estado da saúde oral com doença coronária, encontrou maior prevalência de sinais e sintomas de inflamação gengival e mais perda dentária nos doentes coronários. (55)

De todos os estudos realizados na tentativa de estabelecer uma qualquer relação entre a DP e as doenças sistémicas, a única que revelou um verdadeiro elo consistente com a DP foi a diabetes *mellitus*. (5) No entanto e segundo o relatório do consenso entre Federação Europeia de Periodontologia (FEP) e a Associação Americana de Periodontologia AAP) de 2013, existe evidência epidemiológica consistente da ação da periodontite no aumento do risco de DCV. Referem que o impacto da periodontite na DCV é biologicamente plausível, os microrganismos orais podem indireta ou diretamente provoca inflamação sistémica, refletindo-se na aterogénese. E enquanto *in vitro*, estudos em animais e estudos clínicos suportam a interação/ mecanismos biológicos, os ensaios clínicos até hoje realizados não são adequados para retirar mais conclusões. (56)

Relativamente a futuros estudos, estes devem centrar-se em diferentes pontos. Esclarecer a associação da doença periodontal com a bacteremia. Definir melhor o papel das bactérias periodontais na lesão aterotrombótica. Clarificar o papel dos mediadores de inflamação produzidos no periodonto e a sua contribuição na resposta sistémica do hospedeiro. Identificar fatores genéticos e epigénicos que possam influenciar a suscetibilidade da resposta inflamatória. Investigar inflamação crónica vs inflamação a curto prazo e esclarecer o mecanismo da disfunção endotelial após tratamento periodontal. (56)

Quanto a falhas dos estudos de carácter epidemiológico, deve-se procurar realizar mais estudos prospetivos em particular no contexto de estudos de prevenção secundária. Estudos que avaliam o histórico de patologia periodontal do indivíduo são poucos. Isto significa que não se sabe se existem

mudanças no estado periodontal e dos fatores de risco da DCV, ao longo dos estudos longitudinais. Existe uma necessidade de informação na relação temporal entre a exposição da periodontite e os eventos da DCV. No que concerne a estudos intervencionais, para melhores resultados nos ensaios clínicos randomizados é necessário uma melhor definição dos parâmetros de exposição. (56)

3. Problema em estudo

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo primordial a revisão de evidência científica que possa suportar uma associação entre a doença periodontal e a doença cardiovascular. Se esta associação for independente de fatores de confusão e se puder ser uma relação causal, em última instância podemos perguntar:

“Pode a supressão da doença periodontal, resultar numa diminuição do risco de morte por DCV?”

As duas doenças são de natureza multifatorial, ou seja, dependem da intervenção de múltiplos fatores, os quais são em grande parte comuns, o que complica bastante a afirmação de uma relação causal.

Os critérios propostos por Bradford Hill (57) são úteis, e tal como o autor refere, no sentido em que os aspetos entre a exposição e o resultado da exposição sejam analisados antes de decidir que a interpretação mais provável seja uma relação de causalidade. (58) No entanto, embora seja de extrema importância científica tentar comprovar esta relação, quando se fala em prevenção na saúde o mais importante é avaliar a necessidade de intervenção perante os fatores de risco. (58)

O processo para uma inferência causal é complexo e de acordo com Rothman, apesar dos critérios de Hill não terem sido propostos especificamente para reportar se uma associação pode ser de natureza causal, eles têm sido usados nesse sentido. (59)

Na presente revisão, visto a sua aplicabilidade prática, os critérios de Bradford Hill serão usados mais como uma orientação e elucidação do que uma tentativa em comprovar a relação causal.

Quadro 3. Critérios de Bradford Hill

Força da Associação	Quanto mais forte a associação, menor será a probabilidade que a associação seja devida a viés
Consistência	Um fator tem maior probabilidade de ser causal se existem múltiplos estudos com resultados similares, principalmente se envolvem diferentes populações, métodos e períodos de tempo
Especificidade	Com quantas mais patologias se relaciona um fator menos provável é que se relacione com outra patologia.
Relação temporal	O potencial fator de risco deve preceder a patologia em causa.
Gradiente biológico	Quanto mais severo for o fator de risco, maior será a incidência da patologia.
Plausibilidade biológica	A associação postulada deve ser baseada num modelo coerente e baseado no conhecimento e evidência científica.
Coerência	A associação é consistente com a história natural da doença
Evidência Experimental	Uma intervenção demonstra resultados consistentes com a associação
Analogia	A associação observada é suportada por associações semelhantes

4. Metodologia

4.1 Método de Revisão

A revisão bibliográfica será estruturada seguindo as orientações do *National Health Service (NHS) / University of York*. (60)

O método da revisão dispõe de 9 passos agrupados em 3 estágios. No estágio I planeou-se a revisão: Fase 0) identificou-se a necessidade da revisão; Fase 1) preparou-se uma proposta para a revisão sistemática; e Fase 2) desenvolveu-se um projeto da revisão. No estágio II conduziu-se a revisão: Fase 3) identificação da literatura; Fase 4) seleção dos estudos; Fase 5) avaliação da qualidade dos estudos; Fase 6) extração dos dados e monitorização do progresso; e Fase 7) síntese dos dados. Por último, o estágio III diz respeito à apresentação do relatório e divulgação.

4.2 Seleção de Material Bibliográfico

O material bibliográfico utilizado para a realização desta revisão foi obtido através de uma pesquisa bibliográfica efetuada na base de dados PubMed (ver Quadro 4) utilizando os seguintes termos MeSH: *periodontal diseases, periodontitis, periodontal attachment loss, cardiovascular diseases, myocardial ischemia, coronary disease, myocardial infarction, cerebrovascular disorders, peripheral vascular diseases, transient ischemic attack*.

Os artigos foram selecionados desde 2002 até á presente data e de acordo com os seguintes tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de coorte e estudos de caso. Os critérios de inclusão gerais foram: estudos em língua inglesa, portuguesa e estudos em humanos.

Quadro 4. Estratégia de pesquisa

Pesquisa n ^o	Filiação
1	"periodontal diseases" [termo MeSH] OR "periodontitis" [termo MeSH] OR "periodontal attachment loss" [termo MeSH]
2	"cardiovascular diseases" [termo MeSH] OR "myocardial ischemia" [termo MeSH] OR "coronary disease" [termo MeSH] OR "myocardial infarction" [termo MeSH] OR "cerebrovascular disorders" [termo MeSH] OR "peripheral vascular diseases" [termo MeSH] OR "ischemic attack, transient" [termo MeSH]
3	"Estudo de Caso" [Tipo de publicação] OR "Estudo comparativo" [Tipo de publicação] OR "Ensaio Clínico Randomizado" [Tipo de Publicação]
4	"Inglês" [Idioma]
5	"Humanos" [Filtros]
6	"2002/1/1" [Data - Publicação] : "2014"[Data - Publicação]
7	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5 AND 6

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Muitas das revisões realizadas até agora não estabeleceram parâmetros concretos de exposição na avaliação da DP, o que pode levar a conclusões muito amplas. (56) Neste sentido e para diminuir uma classificação errônea dos fatores de exposição, nos estudos de caso-controle e coorte foram apenas considerados estudos que empregassem medição de BP ou NPIC ou a averiguação radiológica de perda óssea. Estudos que utilizassem representantes de DP tais como anticorpos identificados perante presença de bactérias de origem periodontal ou condições orais que remetesse para um possível mas não discernível diagnóstico de periodontite (cárie, gengivite, patologia periapical) foram eliminados. A causa de periodontite deveria ser bem definida, em exemplo, uma recessão gengival ou mesmo perda de inserção poderá ter origem traumática, originando fator de confusão.

Para comparar o risco de DCV em indivíduos com DP e ausentes de DP, foram considerados estudos que avaliaram episódios de DCV. Os pacientes em causa não poderiam apresentar a variável de interesse no início, DCV (casos coorte) ou após um episódio de DCV (caso-controlo). Por exemplo, estudos de caso-controlo que recrutassem pacientes baseados unicamente em resultados angiográficos eram elegíveis. A não ser que fosse referido que a angiografia era obtida no contexto de um episódio de DCV.

Também foram considerados pacientes com DCV estabelecida, mas que entretanto pudessem sofrer um evento cardiovascular secundário. Os estudos teriam de apresentar o risco relativo para a associação entre as duas patologias e teriam de controlar fatores de confusão o melhor possível. Este último requisito é importante derivado á ausência da associação em vários estudos por essa mesma razão. Num dos estudos realizados, Toeminen et al. (2003) afirma mesmo *“We conclude that the associations can be explained by confounding factors, particularly those relating to health behavior.”* (61)

De modo a analisar ECR cujos critérios sejam idênticos entre si, estabeleceram-se alguns pontos de concordância. O controlo não deveria ser sujeito a terapia periodontal. A terapia periodontal deveria incluir raspagem e alisamento radicular (RAR) com a possibilidade de extrações dentárias, se necessárias; antibioterapia e instruções de higiene oral (IHO). O período de acompanhamento deveria no mínimo de 6 semanas.

4.4 Qualidade dos Estudos

São diversas as escalas que podem ser utilizadas na avaliação de estudos científicos. Para a avaliação de qualidade de estudos o grupo Cochrane desaconselha o uso de *checklists* ou escalas. Recomendam antes uma avaliação baseada em domínios, os quais sofrem as diversas críticas. (62) No entanto para esta revisão, a escala ‘Newcastle – Ottawa Quality assesement scale’ (NOS) (Ver Anexo) foi selecionada devido á facilidade e acessibilidade que representa para a avaliação dos diversos parâmetros.

5. Resultados

5.1 Seleção dos estudos

A pesquisa através da base de dados PubMed resultou na identificação de 298 artigos passíveis de avaliação. A seleção foi realizada em duas fases. Após análise do título foram excluídos 237 artigos (ver Anexo). Dos 52 estudos escolhidos para leitura integral foram excluídos 41, devido á ausência de critérios de inclusão estabelecidos para os diferentes tipos de estudo, assim como a exclusão de 4 artigos devido á sua repetição nos resultados da pesquisa. Neste sentido, foram analisados 11 artigos, (Quadro 5) dando a conhecer as conclusões dos autores assim como uma crítica a cada um dos estudos. O processo encontra-se resumido no fluxograma abaixo.

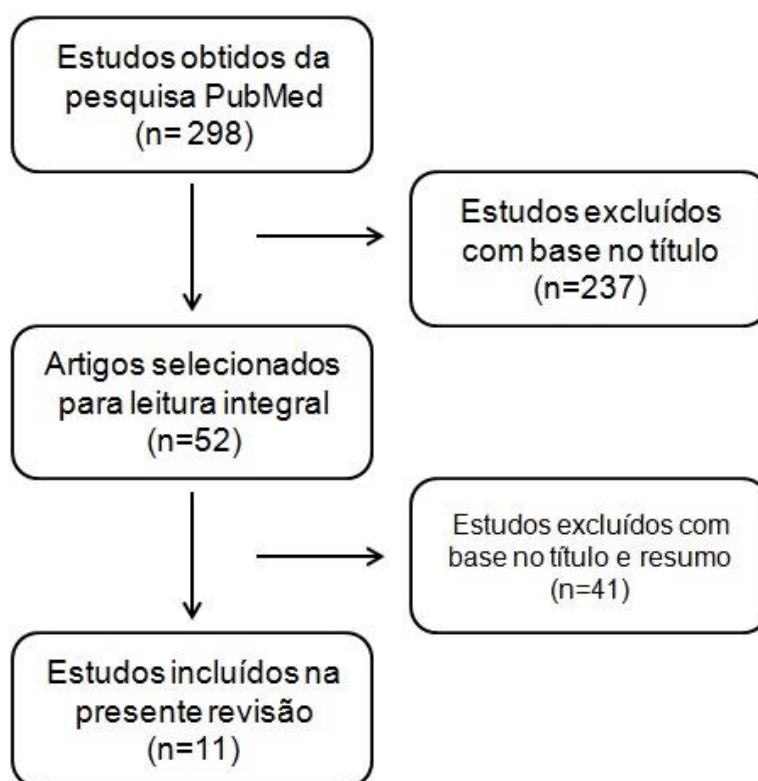


Figura 11. Processo de seleção dos estudos incluídos na revisão

Quadro 5. Estudos analisados na presente revisão

Autor	Ano	Título
Grau et al. (63)	2004	Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke.
D'Aiuto et al. (64)	2005	Short-term Effects of Intensive Periodontal Therapy on Serum Inflammatory Markers and Cholesterol.
Andriankaja et al. (65)	2007	Periodontal disease and risk of myocardial infarction: the role of gender and smoking
Dietrich et al. (66)	2008	Age-Dependent Associations Between Chronic Periodontitis/Edentulism and Risk of Coronary Heart Disease.
Sim et al. (67)	2008	Periodontitis and the Risk for Non-Fatal Stroke in Korean Adults.
Jimenez et al. (68)	2009	Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men.
Vidal et al. (69)	2009	Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Arterial Hypertension.
Dorn et al. (70)	2010	Periodontal Disease and Recurrent Cardiovascular Events in Survivors of Myocardial Infarction (MI): The Western New York Acute MI Study.
Taylor et al. (71)	2010	The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial.
Xu & Lu (72)	2011	Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study.
Bokhari et al. (73)	2012	Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial.

5.2 Análise dos estudos

Entre diversos estudos epidemiológicos realizados, 9 dos estudos referidos reportam a associação entre a patologia periodontal e o respetivo acontecimento de doença cardiovascular. Os 4 ensaios clínicos analisados reportam os resultados do tratamento periodontal segundo diversas variáveis presentes na doença cardiovascular. As características e associações estabelecidas por cada estudo encontram-se sintetizadas nos diversos quadros. Os artigos analisados foram divididos em estudos observacionais e intervencionais para facilitar uma possível comparação entre os resultados.

Quadro 6. Medidas de exposição e medição de associação nos estudos observacionais

Publicação	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP	Medição da Associação RR (IC 95%)	Fatores ajustados
Dietrich et al., 2008	Coorte	Sondagem periodontal (SP) Perda Nível Inserção Clínico (PNIC)	<p>Média de Perda Óssea por Score Score 0: sem perda óssea Score 1: ≤20% Score 2: > 20% e ≤40% Score 3: > 40% e ≤60% Score 4: > 60% e ≤80% Score 5: > 80%</p> <p>Sondagem periodontal cumulativa Score 0: entre 0-3mm Score 1: > 3 até 5mm Score 2: > 5mm</p>	<p>Média de Perda Óssea: Idade <60 anos 0 ≤ 0,5 HR=1,01 0,5-1 HR= 1,7 1-1,5 HR= HR=1,6 (0,9;2,6) >1,5 HR=2,1 (1,3;2,6) Idade ≥ 60 anos 0 ≤ 0,5 HR=1 0,5-1 HR=0,8 (0,6;1,3) 1-1,5 HR=1 (0,7;1,5) >1,5 HR=1 (0,6;1,6)</p> <p>Sondagem Periodontal Cumulativa: Idade <60 anos 0-4mm HR=1 4-19mm HR=1,3 (0,8; 2,1) 20-40mm HR=1,4 (0,9; 2,3) + 41mm HR=1,9 (1,2;3,0) Idade ≥ 60 anos 0-4mm HR=1 4-19mm HR=1,1 (0,8; 1,6) 20-40mm HR=1,2 (0,8; 1,9) + 41mm HR=0,7 (0,5; 1,2)</p>	Idade; educação; ocupação profissional e renumeração; efeitos temporais do tabaco; índice de massa corporal; lipoproteína de alta densidade (HDL); colesterol total; triglicerídeos; hipertensão; pressão arterial; diagnóstico de diabetes; níveis de glucose, consumo de álcool; estado civil.

Quadro 6. Medidas de Exposição e medição de associação nos estudos observacionais (continuação)

Publicação	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP	Medição da Associação RR (IC 95%)	Fatores ajustados
Jimenez et al., 2009	Coorte	SP/NPIC	<p>Média de Perda Óssea por Score Score 0: sem perda óssea Score 1: ≤20% Score 2: > 20% e ≤40% Score 3: > 40% e ≤60% Score 4: > 60% e ≤80% Score 5: > 80%</p> <p>Sondagem periodontal cumulativa Score 0: entre 0-3mm Score 1: > 3 até 5mm Score 2: > 5mm</p>	<p>Média de Perda Óssea: Todas as idades: ≤0,5 HR=1,00 0,5-≤1 HR= 1,7 1-≤1,5 HR= HR=2,3 (1,1;5,0) >1,5 HR=3,5 (1,6;7,8)</p> <p>Idade <65 anos 0≤0,5 HR=1,01 0,5-≤1 HR= 2,7 1-≤1,5 HR=3,6 (1,0;13) >1,5 HR=5,6 (1,6;21)</p> <p>Idade ≥ 65 anos 0≤0,5 HR=1 0,5-≤1 HR=1,1 (0,4;3) 1-≤1,5 HR=1,5 (0,6;4) >1,5 HR=2,4 (0,9;6,3)</p> <p>Sondagem periodontal cumulativa Todas as idades: 0>4mm HR=1 4-30mm HR=0,9 (0,5;1,6) 31mm+ HR=1,1 (0,6;1,9)</p> <p>Idade <65 anos 0-4mm HR=1 4-30mm HR=0,8 (0,3; 2,1) + 31mm HR=1,1 (0,4;2,8)</p> <p>Idade ≥ 65 anos 0-4mm HR=1 4-30mm HR=0,9 (0,5; 1,9) + 31mm HR=1,1 (0,5;2,3)</p>	Idade; índice de massa corporal; colesterol; consumo de álcool; taxa de alcoolémia no sangue; tabagismo; estado civil; educação; ocupação; renumeração salarial

Quadro 6. Medidas de Exposição e medição de associação nos estudos observacionais (continuação)

Publicação	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP	Medição da Associação RR (IC 95%)	Fatores ajustados
Dorn et al., 2010	Coorte	SP/ PNIC	Média de PNIC \geq 3mm	<p>Não fumadores DP ausente HR=1 DP presente- PNIC média (por mm) HR=1.4 (1,1; 1,9)</p> <p>Fumadores DP presente- PNIC média (por mm) HR= 1,0</p>	Não fumadores/ DP ausente- idade; sexo; educação; diabetes Não fumadores/ DP presente- idade, sexo; educação; diabetes; colesterol; medicação para controlo dos níveis dos lípidos; medicação anti-hipertensiva; índice massa corporal, atividade física; consumo de vegetais e fruta

Quadro 6. Medidas de Exposição e medição de associação nos estudos observacionais (continuação)

Publicação	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP	Medição da Associação RR (IC 95%)	Fatores ajustados
Xu and Lu, 2011	Coorte	SP/PNIC	Média de PNIC \geq 3mm	<p>DP ausente HR= 1 (referência)</p> <p>DP moderada HR=1,3 (0,9; 1,7)</p> <p>DP severa HR= 2,1 (1,4; 3,3)</p> <p><i>\geq65 Anos</i></p> <p>DP ausente HR=1</p> <p>DP moderada HR=1,0 (0,8; 1,2)</p> <p>DP severa HR= 1,1 (0,8; 1,8)</p> <p><i>Mulheres 30-64 anos</i></p> <p>DP ausente HR=1 (referência)</p> <p>DP moderada HR=0,9 (0,6; 1,4)</p> <p>DP severa HR= 1,6 (0,7; 3,3)</p> <p><i>\geq65 Anos</i></p> <p>DP ausente HR=1 (referência)</p> <p>DP moderada HR=1 (0,8; 1,2)</p> <p>DP severa HR= 0,9 (0,5; 1,6)</p>	Idade; sexo; história de DCV; classe socioeconômica; índice de massa corporal; tabagismo; pressão arterial; níveis séricos de colesterol

Quadro 6. Medidas de Exposição e medição de associação nos estudos observacionais (continuação)

Publicação	Tipo de estudo	Medida de exposição	Definição de DP	Medição da Associação RR (IC 95%)	Fatores ajustados
Grau et al., 2004	Caso-Controlo	SP/PNIC	Média de PNIC \geq 3mm	PNIC média \leq 3mm OR=1 3-4,5mm OR=1,4 (0,8; 2,4) 4,5-6mm OR=4,3 (1,4; 5,3) >6mm OR=4,3 (1,8; 10)	Idade; sexo; visitas dentárias; índice periodontal; perda dentária; cáries; pressão arterial; diabetes; tabagismo; consumo de álcool; fibrilhação atrial; doença CDV; história familiar de doença CDV; ocupação profissional
Andriankaja et al., 2007	Caso-Controlo	SP/ PNIC	Média de PNIC \geq 3mm	Homens OR= 1,3 (1,1; 1,6) Mulheres OR= 2,1 (1,5; 2,9) Não fumadores OR= 1,4 (1,1; 1,9) Fumadores OR= 1,5 (1,3; 1,8)	Homens e Mulheres- idade; pressão arterial; índice de massa corporal; diabetes; colesterol; atividade física, tabagismo Fumadores e não fumadores – idade; pressão arterial; colesterol; diabetes; índice de massa corporal; atividade física; sexo
Sim et al., 2008	Caso-controlo	SP/PNIC	\geq 1 Dente com \geq 6mm de PNIC	DP ausente OR=1 (referência) DP presente OR= 4 (2,3; 7,0)	Idade; sexo; frequência de higiene oral; visitas ao médico-dentista; perda dentária; restaurações; renumeração; educação; tabagismo; álcool; pressão arterial; diabetes; doença cardíaca; índice de massa corporal; história familiar de DP;

Quadro 7. Efeitos da terapia periodontal nos ensaios clínicos randomizados selecionados

Publicação	Tipo de Estudo	População/Amostra	Intervenção	Follow-Up	Impacto da terapia periodontal
D'Aiuto et al. 2005 (Reino Unido)	Ensaio clínico randomizado	65 Voluntários com DP severa generalizada distribuídos aleatoriamente por 3 grupos: Controlos não tratados (24) Terapia usual (21) Terapia intensiva (20)	Grupo Terapia usual: raspagem e alisamento radicular (RAR) Grupo Terapia intensiva: RAR + colocação local de HCL- minociclina Grupo Controle: Ausência de intervenção	2 Meses	Diminuição dos níveis de colesterol e nos níveis de lipoproteína de baixa densidade no grupo de terapia intensiva. Maior diminuição do colesterol no grupo que recebeu terapia intensiva relativamente ao grupo de terapia usual. Maior diminuição dos níveis de IL-6 no grupo de terapia intensiva quando comparado com o grupo de terapia usual e grupo controle.
Vidal et al. 2009 (Brasil)	Ensaio clínico randomizado	22 Voluntários (apresentam hipertensão arterial) distribuídos aleatoriamente em 2 grupos. Grupo teste (11) Grupo controle (11)	Grupo teste: Instruções de higiene oral (IHO), RAR (4 a 6 visitas ao longo de um período de 2 semanas) Grupo Controle: Ausência de intervenção	3 Meses	Diminuição dos níveis de IL-6 no grupo teste.

Quadro 7. Efeitos da terapia periodontal nos ensaios clínicos randomizados selecionados (continuação)

Publicação	Tipo de Estudo	População/Amostra	Intervenção	Follow-Up	Impacto da terapia periodontal
Taylor et al., 2010 (Austrália)	Ensaio Clínico Randomizado	125 Voluntários com DP distribuídos aleatoriamente para grupo teste e grupo controlo	Grupo Teste: IHO, RAR e extrações dentárias se necessárias Grupo Controlo: Ausência de intervenção	3 Meses	Aumento do colesterol total e níveis de lipoproteína de alta densidade no grupo teste. Sem mudanças na pressão arterial. Sem reduções de leucócitos. Sem reduções no ativador plasminogénio tecidual (t-PA), no inibidor do ativador de plasminogénio (PAI-1) e nos níveis dos fatores de von Willebrand (vWF).
Bokhari et al. 2012 (Paquistão)	Ensaio clínico randomizado	246 Voluntários Grupo Teste (161) Grupo Controlo (85)	Grupo teste: IHO, RAR Grupo Controlo: Ausência de intervenção	2 Meses	Diminuição dos níveis de proteína C reativa no grupo teste.

Especificando os achados de cada estudo, pode-se começar por referir um de maior duração, com *follow-up* até 35 anos, mas em média 24 anos.

O estudo realizado por Dietrich et al. (2008) incidiu numa amostra da população também utilizada no estudo de Jimenez et al. (2009), que incluía voluntários do sexo masculino do departamento de veteranos dos EUA, também participantes de um estudo longitudinal de exame dentário. Os voluntários começaram a ser avaliados em 1966 e incluíam só aqueles que desenvolveram DCV após exame dentário. Neste caso, os episódios resultavam de acontecimentos da DAC. O exame dentário tanto quanto possível (exclusão por CHD não fatais ou fatais após o 1º evento de CHD) foi realizado ao longo dos 24 anos, nos quais 364 indivíduos foram diagnosticados com CHD (fatal ou não fatal) e 109 indivíduos morreram de DAC. Apenas 6 indivíduos foram perdidos (causa de morte impossível de se obter).

O estudo permitiu aferir a modificação da associação entre periodontite e DCV ao longo do tempo. Observaram que esta associação é mais pertinente em indivíduos mais jovens, sendo praticamente nula ao chegar a idades entre 60 e 65 anos. Entre homens com idade inferior a 60 anos, observaram que em indivíduos cujo *score* de perda óssea seja superior a 1,5, têm mais 112% de probabilidade de desenvolver DCV relativamente a um indivíduo que apresente apenas um *score* de perda óssea inferior a 0,5. Obtiveram resultados semelhantes relativamente à medição de BP. Indivíduos cujas medições cumulativas de BP sejam superiores a 40mm têm mais 94% de hipótese em desenvolver DCV, quando comparados com indivíduos saudáveis. Concluíram que a periodontite em indivíduos mais jovens é um melhor marcador da suscetibilidade a DCV. No entanto o risco de episódios de DCV é maior em indivíduos totalmente edêntulos em idade avançada quando comparados com indivíduos de idade avançada mas com dentição saudável.

Jimenez et al. (2009) realizaram tal como Dietrich et al. (2008) um estudo cujos participantes fazem parte de um estudo longitudinal de exame dentário. Neste caso os episódios de DCV incidiram sobre doenças cerebrovasculares.

Concluíram que a associação entre perda óssea e a incidência de episódios de DCV é dependente da dose ($p < 0,001$). Homens cuja média de *score* de perda óssea $\geq 1,5$ possuem um HR 3 vezes superior (IC=95%) de episódios DCV

quando comparados com indivíduos cuja média de *score* de perda óssea é <0,5. Tal como no estudo de Dietrich et al. (2008), os resultados refletem uma modificação do efeito pela idade. A média de *score* de perda óssea é mais significativa entre indivíduos cuja idade é inferior a 65 anos. No entanto, Jimenez et al. (2009) não encontraram uma associação significativa quando a variável é a SP cumulativa ou mesmo na análise estratificada por idade.

A associação das duas patologias é maior nos indivíduos edêntulos, HR= 2,56 com IC=95% do que em indivíduos cujo *score* de perda óssea é inferior a 0,5. Quando comparados com indivíduos cuja SP cumulativa ≤ 4 mm não se verificou uma associação evidente, HR=1,9.

Dorn et al. (2010) após 3 anos observaram uma possível associação entre enfarte do miocárdio e DP em 884 casos. A observação dentária ocorreu dentro de 4 meses após o episódio de enfarte de miocárdio. Devido á forte associação do tabagismo com as duas patologias, fizeram uma análise estratificada por estatuto de 'não fumadores' (não fumadores ou nunca mais do que o consumo de 100 cigarros até a presente idade) e 'fumadores' (fumadores atuais e que já o foram). Durante os 7 anos de acompanhamento, 168 pacientes tiveram episódios recorrentes de DCV ou morreram. 137 Casos não fatais, 17 fatais relacionados a DCV e 14 não relacionados. Verificaram uma maior PNIC entre não fumadores relativamente a fumadores e verificaram também uma associação mais alta dos primeiros com eventos DCV. No entanto não observaram esta associação entre fumadores.

Xu & Lu (2011) realizaram um estudo com 18 anos de acompanhamento. Dos 10849 indivíduos, houve 2894 mortes das quais 1255 tiveram origem cardiovascular. Observaram concentrações mais altas de mediadores inflamatórios em indivíduos com DP quando comparados com indivíduos sem DP. Definiram DP moderada como PNIC > 4mm ou BP > 5mm. Periodontite severa com PNIC > 6mm ou BP > 5mm em dois locais. Observaram 3105 casos de periodontite moderada e 561 casos de periodontite severa em pacientes com idade superior a 30 anos. Concluíram que as mortes ocorridas por patologia cardiovascular eram mais altas nos casos de patologia periodontal dos indivíduos com idades compreendidas entre os 30 e 64 anos de idade e

também que a periodontite crónica severa estava associada a um risco de mortalidade por DCV num HR=2,1.

Grau et al. (2004) realizaram um estudo caso-controlo segundo o qual indivíduos foram examinados dentro de 7 dias após evento de AVC isquémico e ataque isquémico transiente.

Os casos envolveram 303 pacientes hospitalizados devido a ataque isquémico, 300 controlos da população geral e também 168 controlos em ambiente hospitalar.

Concluíram que a DP é um fator de risco independente associado ao AVC isquémico. Os casos apresentavam um nível de perda inserção clínico superior aos controlos. Após ajuste das variáveis, concluíram que o aumento da gravidade da patologia periodontal estava associado ao aumento do risco de isquemia cerebral em indivíduos mais jovens.

Andriankaja et al. (2007) observaram 574 casos de enfarte do miocárdio e 887 controlos. Os indivíduos foram divididos em não fumadores (nunca fumaram ou fumaram menos de 100 cigarros durante a sua vida); não fumadores atuais (fumaram mais de 100 cigarros mas pararam aquando da entrevista); fumadores atuais. A periodontite severa foi definida por uma média de todos os dentes correspondente a PINC \geq 3mm. Observaram que nas mulheres a associação é mais forte (OR=2,08) do que nos homens (OR=1,34). Concluíram que a associação entre periodontite e enfarte do miocárdio é independente de um fator de risco comum às duas, tabagismo. Ao estratificar os indivíduos por estatuto fumador/não fumador obtiveram um OR=1,54 nos não fumadores enquanto nos fumadores obtiveram um OR=1,91. Quando ajustados os fatores idade, pressão arterial, colesterol, diabetes, índice de massa corporal, atividade física e sexo, obtiveram uma associação num OR=1,40 nos não fumadores e um OR=1,49 nos fumadores.

O estudo de Sim et al. (2008) incidiu em 265 casos e 214 controlos. Os casos envolveram 118 acontecimentos de AVC isquémicos, 143 AVC hemorrágicos e 2 AVC isquémicos e hemorrágicos. A idade dos indivíduos nos casos ronda os 59 anos e nos caso-controlo ronda os 60 anos de idade. O tempo entre a

avaliação dentária e o acontecimento cardiovascular foi entre 3 meses a 1 ano. Identificaram todos os fatores de confusão possíveis através de um questionário. O AVC foi o principal acontecimento/resultado, enquanto a PNIC foi a variável de exposição. Observaram que o acidente vascular cerebral está associado a periodontite, correspondendo a casos onde se verifica $PNIC \geq 4\text{mm}$. Neste caso a exposição está associada ao acontecimento, sendo que $OR=4$, com níveis de $IC= 96\%$, após o controlo de fatores de confusão. Concluíram também que esta associação é mais forte em indivíduos mais jovens.

D'Aiuto et al. (2005) realizaram um ensaio clínico randomizado, controlado, em ocultação simples com três grupos de voluntários. Voluntários esses, que não apresentavam mais nenhuma patologia para além da DP.

Os resultados primários focaram-se na variação dos níveis séricos da proteína C reativa e os resultados secundários nas variações dos níveis séricos da IL-6 e níveis de colesterol. Um dos grupos, grupo controlo, não recebeu tratamento periodontal; um segundo grupo, grupo *standard*, recebeu terapia periodontal *standard* (TPS) que incluía RAR; um terceiro grupo recebeu terapia periodontal intensiva (TPI) que incluía RAR e terapêutica antibiótica (Minociclina).

Na globalidade a intervenção nos 2 grupos, TPS e TPI, resultou numa diminuição das lesões periodontais. Verificaram uma diminuição mais acentuada nas concentrações de proteína C reativa no grupo TPI relativamente ao grupo TPS. No grupo controlo não verificaram modificações. Relativamente a concentrações de IL-6, só verificaram diminuição dos níveis séricos no grupo TPI. No grupo TPI verificou-se uma ligeira diminuição na concentração de colesterol quando comparados com os grupos TPS e controlo, nos quais não se verificaram alterações.

Vidal et al. (2009) realizaram um estudo cuja amostra incidia sobre indivíduos com hipertensão arterial. O grupo teste constituído por 11 indivíduos recebeu terapia periodontal que englobava RAR e IHO. O grupo controlo recebeu o mesmo tratamento mas apenas após 3 meses do início do estudo. No início do estudo não se verificaram diferenças relativas ao estado periodontal dos indivíduos nos 3 grupos, no entanto após os 3 meses de acompanhamento

verificaram uma diminuição da condição patológica no grupo teste. Os níveis de IL-6 reduziram bastante no grupo teste ($P=0,03$) assim como os níveis de fibrinogénio ($P=0,03$) e os níveis de PCR ($P=0,01$). No grupo controlo os níveis de IL-6 ($P= 0,01$) e da proteína C reativa ($P=0,01$) aumentaram consideravelmente. Os níveis de fibrinogénio permaneceram inalterados neste grupo. ($P=0,75$)

Taylor et al. (2010) realizaram um estudo que pretendia testar a hipótese segundo a qual os níveis de fibrinogénio (resultado primário) diminuía após o tratamento periodontal. Os resultados secundários avaliados foram os níveis de IL-1, níveis de PCR e níveis do vWF. No grupo submetido a intervenção realizou-se RAR e IHO. O grupo controlo só foi submetido a intervenção após o término do estudo. Taylor et al. (2010) verificaram que no final do estudo o estado periodontal do grupo teste melhorou significativamente. No entanto, obtiveram uma diminuição não significativa nos níveis de fibrinogénio ao comparar ambos os grupos no final do estudo. Essa diminuição era significativa no grupo teste, quando comparados os níveis no início e final do estudo.

Os níveis de hemoglobina e hematócrito aumentaram durante o estudo, não se verificaram alterações nos níveis de leucócitos e os níveis de colesterol aumentaram.

Bokhari et al. (2012) realizaram um ensaio clínico randomizado, segundo o qual pretendiam observar as variações nos parâmetros clínicos periodontais e nos níveis séricos da proteína C reativa, fibrinogénio e leucócitos, após terapia periodontal em pacientes com DCV. Todos os pacientes selecionados, com idade superior a 30 anos, apresentam DCV (diagnóstico confirmado com base em angiografias coronárias). Foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Um dos grupos, grupo teste, recebe tratamento periodontal, o grupo controlo não é sujeito a terapia. Os parâmetros clínicos periodontais recolhidos nos pacientes incidiram sobre a sondagem periodontal, dentro de um período de 48 horas após início do estudo, a meio do estudo (30 dias) e no final do estudo (60 dias). Os marcadores inflamatórios foram obtidos através de recolha sanguínea no início do estudo, a meio do estudo (30 dias) e no final do estudo (60 dias).

No início do estudo verificaram que não existiam diferenças entre os dois grupos relativamente a parâmetros periodontais clínicos e nos parâmetros inflamatórios, o que era de esperar e demonstra que a amostra foi bem distribuída. Verificaram que o valor das medições das BP em pacientes do grupo teste era significativamente menor com o decorrer do estudo ($p=0,001$) enquanto no grupo controlo, tal não se verificava ($p > 0,05$). Os níveis da proteína C reativa também diminuía ao longo do estudo, no caso do grupo teste ($p < 0,001$) enquanto no grupo controlo a diminuição dos níveis era muito baixa ($p > 0,8$). Relativamente a alterações nos níveis de fibrinogénio, verificou-se uma diminuição significativa ($p=0,01$) assim como uma também significativa diminuição dos níveis de leucócitos ($p=0,024$ aos 30 dias e $p < 0,001$ aos 60 dias).

Relativamente á qualidade dos estudos incluídos, como descrito na metodologia, recorreu-se á Newcastle – Ottawa Quality assesement scale' (NOS) para avaliar a qualidade dos estudos observacionais.

Quadro 8. Avaliação por NOS dos estudos de coorte

Publicação	Seleção	Comparabilidade	Resultado
Dietrich et al.(2008)	★★★★	★★	★★★
Jimenez et al. (2009)	★★★★	★★	★★★
Dorn et al. (2010)	★★★	★★	★★
Xu & Lu (2011)	★★★★	★★	★★

Quadro 9. Avaliação por NOS dos estudos caso-controlo

Publicação	Seleção	Comparabilidade	Exposição
Grau et al.(2004)	★★★	★★	★★★
Andrianjaka et al. (2007)	★★★★	★★	★★★
Sim et al. (2008)	★★★★	★★	★★★

Os estudos de Dietrich et al. (2008), Jimenez et al. (2009) e Xu & Lu (2011) elegem voluntários saudáveis, representativos da comunidade, enquanto Dor net al., 2010 elege voluntários hospitalares e que portanto não representam elementos da comunidade geral. Em termos de comparabilidade todos os estudos apresentam fatores ajustados e talvez um dos mais importantes, o tabagismo. Em todos os estudos verificou-se um acompanhamento de longa duração, os indivíduos perdidos por DCV fatal são identificados em todos os estudos. Neste sentido e segundo a escala de NOS, os estudos de coorte avaliados são na generalidade de alta qualidade.

Andriankaja et al., 2010 e Sim et al., 2008 obtiveram a pontuação máxima na seleção visto que a exposição foi bem definida em todos, os grupos controlos faziam parte da população, no entanto Grau et al., 2004 não obteve a pontuação máxima na seleção devido á inclusão de controlos hospitalares. A exposição foi bem definida no início do estudo nos 3 casos. Relativamente á comparabilidade como se pode verificar pelos quadros resumo destes três estudos, diversos fatores são ajustados, sendo que talvez o mais importante, tabagismo, é controlado em todos. Aliás, o estudo de Andriankaja et al., 2007 faz um estudo estratificado por fumadores/não fumadores. Na globalidade os estudos analisados apresentam uma qualidade significativa.

6. Discussão

Atendendo ao elevado número de registos analisados, bem como ao considerável número de estudos que constam da análise, num período tão curto de tempo, considera-se a presente revisão como sendo um bom suporte para, na área de Medicina Dentária, avançar com mais estudos intervencionais procurando, á luz dos resultados observados, uma diminuição primeiramente da patologia periodontal e possivelmente uma diminuição do risco cardiovascular.

Ainda que os estudos possam merecer atenção mais pormenorizada/crítica à sua metodologia e resultados, estamos em crer que cumprem os critérios mínimos para serem considerados credíveis.

Muito mais estudos poderiam ter sido englobados nesta revisão. Inicialmente ao incluir diversos termos MeSH obteve-se um número de resultados excessivamente elevado para o tempo estabelecido para elaboração da revisão. Deste modo, foram sendo eliminados termos até que um número de estudos aceitável pudesse ser corretamente analisado. É reconhecido que ao reduzir o tamanho dos resultados podemos ir eliminando possíveis estudos importantes, no entanto á luz do conteúdo teórico revisto, podemos referir que os estudos selecionados abrangem na globalidade o estado atual do conhecimento.

A possível associação entre as duas patologias tem sido alvo de atenção na comunidade científica e são diversos os estudos que narram e sumarizam as evidências científicas que apoiam esta associação. (74)

Neste sentido e na tentativa de elaboração de uma revisão que eliminasse fatores de confusão, foram implementados alguns critérios já descritos. A presente revisão focou estudos observacionais que analisassem episódios de doenças cardiovasculares e que utilizassem medição de BP ou PNIC como medida de exposição, de modo a incluir apenas evidências mais robustas.

Desta pesquisa resultaram 9 estudos observacionais que reportaram uma associação positiva entre a DP e DCV. Na globalidade todos apresentaram incidências mais altas de DCV em indivíduos com DP quando comparados com indivíduos saudáveis.

A análise estratificada por idade foi realizada por Grau et al. (2004), Sim et al. (2008), Dietrich et al. (2008) e Xu & Lu (2008), na qual observaram uma associação mais forte entre grupos de indivíduos mais jovens. Na generalidade não conseguiram demonstrar uma associação entre as duas patologias em indivíduos de idade mais avançada. No entanto este fato não foi especificamente investigado nos estudos incluídos.

Quando a análise tem em conta as diferenças entre o sexo, Grau et al. (2004), Sim et al. (2008), e Xu & Lu (2008), referem uma associação mais forte nos homens. No entanto, Andriankaja et al. (2007) referem o contrário, uma associação entre as duas patologias mais forte na mulher.

Os resultados obtidos por Dietrich et al. (2008) e Jimenez et al. (2009), relativamente ao risco de episódios de DCV em indivíduos edêntulos, foram semelhantes. Segundo Dietrich et al. (2008), estes adultos apresentam um maior risco de desenvolvimento de DCV do que os indivíduos em idade avançada mas com dentição. Tal como Dietrich et al. (2008) referem, seria de esperar que a ausência de dentição reduzisse o risco de DCV, visto que há eliminação da ação inflamatória originada pela DP. No entanto, a perda dentária pode ter origem numa periodontite prévia que tal como a DCV pode ter origem numa suscetibilidade pro-inflamatória do indivíduo.

Jimenez et al. (2009) obtiveram resultados similares aos de Dietrich et al. (2008) quando a variável analisada é a perda óssea. No entanto não obtiveram uma associação com a SP cumulativa.

Diversas vias causais e não causais têm sido postuladas de modo a explicar a associação entre duas patologias, DP e DCV. As vias causais podem envolver efeitos diretos e indiretos da infeção oral e resposta inflamatória, enquanto um aumento na suscetibilidade pro-inflamatória a DP e DCV pode ser explicada por uma via não causal. (68) Os resultados obtidos podem ser mais consistentes segundo uma via não causal, visto que o tratamento da periodontite ou perda dentária não afetariam a suscetibilidade a patologias inflamatórias.

Relativamente aos estudos intervencionais selecionados verificou-se globalmente um resultado positivo do tratamento periodontal em indivíduos com patologia cardiovascular. Os resultados mais consistentes foram as

diminuições dos níveis de IL-6 e proteína C reativa em 3 dos estudos. Apenas 1 estudo não demonstrou evidências do tratamento periodontal nos marcadores da DCV.

D'Aiuto et al. (2010) verificaram que ao longo do estudo não existiram modificações do estilo de vida e também de saúde geral. Neste sentido, afirmaram que a periodontite severa em indivíduos saudáveis contribui para um estado inflamatório sistêmico.

Como uma séria limitação, indicam que a amostra da população não terá sido suficiente, visto que no início do estudo as concentrações dos níveis de CRP e IL-6 divergiam bastante entre os 3 grupos. No entanto o controlo de fatores de confusão e análise estratificada (idade, sexo, índice de massa corporal) permite tirar conclusões. O único parâmetro que afetou a resposta sistêmica do indivíduo foi o tabaco. Mesmo nestes, as concentrações de CRP responderam aos tratamentos periodontais, o que permite dizer que a periodontite também contribuiu para o estado inflamatório em fumadores.

D'Aiuto et al. (2010) afirmam que não se pode descartar a possibilidade da terapia adjuntiva contribuir para um efeito sistêmico, no entanto é improvável essa contribuição, citando mesmo Paquette & Santucci (2010). O fato da aplicação da monociclina ser 80mg +/- 25 mg por paciente, dentro de um período de 21 dias e das concentrações de minociclina manterem-se abaixo dos níveis de deteção após tratamento, permite inferir uma improvável contribuição do antibiótico para a diminuição da concentração de CRP. (75)

Vidal et al. (2009) refere como possível limitação ao ensaio clínico discrepâncias nos valores iniciais dos marcadores inflamatórios e uma suscetibilidade diferente entre os indivíduos. Após RAR todos os parâmetros avaliados melhoraram exceto a percentagem de locais com presença de placa bacteriana. Estes permaneceram inalterados, devido á falta de IHO na primeira consulta. Outra limitação situa-se no facto da amostra do estudo ser pequena o que pode afetar a reprodutibilidade dos resultados.

Taylor et al. (2010) esperavam que os níveis de fibrinogénio diminuíssem ao longo do tratamento. Apesar de existir uma tendência para a diminuição não se verificou uma diferença estatística significativa entre os dois grupos.

Segundo os autores, a inflamação crónica pode originar anemia, refletindo-se numa diminuição da produção de hemoglobina. A periodontite estando associada a um estado inflamatório crónico, quando tratada, origina uma diminuição desse mesmo estado e um aumento na produção de hemoglobina. Segundo Taylor et al. (2010) o aumento de colesterol no grupo teste quando comparado com o grupo controlo deve-se á diminuição de HDL no grupo controlo ao longo do estudo. Estes níveis podem também ser explicados pela diminuição dos valores de LPS. Sabe-se que os níveis de colesterol total, HDL e LDL, diminuem durante a infeção nos humanos. Este acontecimento pode resultar dos níveis elevados do LPS e dos mediadores inflamatórios, tais como o TNF e IL-2. Quando submetidos a tratamento periodontal, os valores de LPS diminuem e conseqüentemente os valores de colesterol aumentam. Uma possível causa pela qual não se verificaram alterações significativas deve-se á presença de inflamação sistémica residual e conseqüente libertação de marcadores inflamatórios mesmo após tratamento periodontal.

Muitos investigadores sugerem que os estudos longitudinais são os ideais para investigar adequadamente uma associação causal, uma vez que são aqueles que melhor permitem o controlo dos fatores de confusão. (76)

No sentido de clarificar a associação entre estas duas patologias, podemos abordar alguns dos critérios de Bradford Hill. Desde já deve-se referir que devido á natureza multifatorial de ambas as patologias, e tal como noutras doenças, a relação de causalidade é muito difícil de estabelecer. (59) A análise dos parâmetros deve ser vista como indicadores de uma associação forte.

A relação temporal entre as duas patologias foi estabelecida nos estudos observacionais visto que era também considerada um fator de inclusão. Todos os indivíduos avaliados clinicamente e que apresentavam DP no momento da avaliação não apresentavam DCV.

A consistência da associação entre a DP e a DCV será tanto maior quanto maior for o número de estudos que apresentem resultados similares. Dos estudos analisados, todos concluíram uma associação, ainda que limitada, entre as duas patologias. No entanto diversos estudos apresentam também resultados contraditórios, veja-se o caso de um estudo, Toeminen et al. (2003), onde segundo todas as variáveis avaliadas, o OR=1.

O gradiente biológico foi bastante notório. Veja-se os estudos de Dietrich et al. (2009) e Jimenez et al. (2009). Quanto mais elevada era a perda óssea e mais profundas eram as bolsas periodontais, maior era o HR.

A doença periodontal não é específica, nem exclusiva á doença cardiovascular. Acredita-se que influencie por exemplo, a gestação, condicione o sistema respiratório, atuando como agente patológico em infeções do trato respiratório inferior, doença de Alzheimer. (77) Neste sentido a melhor abordagem deve ser a prevenção do fator que está associado á doença.

Torna-se importante denotar que a DP e a DCV partilham diversos fatores de risco e que os estudos epidemiológicos mais recentes têm tentando ajustar esses mesmos fatores de modo a obter uma análise com elevados níveis de confiança. No entanto, mesmo ajustando diversos fatores de risco da DCV tais como o tabaco e a *diabetes mellitus*, existe uma suscetibilidade pro-inflamatória comum, no mínimo determinada por fatores genéticos, portanto não modificáveis. Esta suscetibilidade, comum a ambas as patologias pode confundir a associação. (66) Um dos fatores de risco mais preponderante, o tabaco pode atuar como fator de confusão ou de modificação, e deste modo e para a sua eliminação, foram realizados estudos humanos em não fumadores, caso do estudo de Andriankaja et al. (2007).

Como já foi referido anteriormente, segundo o último relatório de consenso estabelecido pela FEP e AAP, de 2013, a maioria dos autores defende um mecanismo biológico plausível assente em parte por uma invasão bacteriana e uma exacerbação de inflamação por mediadores inflamatórios. (Figura 9)

A infecção oral crónica leva á entrada de bactérias na corrente sanguínea. Estas ativam mecanismos de resposta do sistema imunitário o que por sua vez favorece a formação, maturação e exacerbação das placas de ateroma.

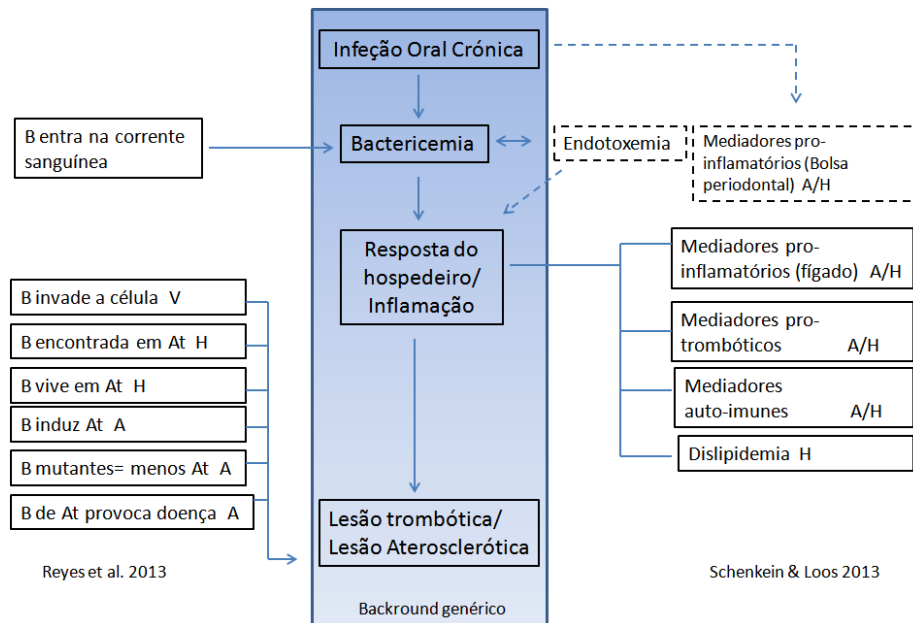


Figura 12. Mecanismos biológicos plausíveis

Periodontite e aumento do risco de aterogénese At=Ateroma; B=bactéria; H=estudo humano; A= estudo animal; V=estudo *in vitro*; Box a tracejado indica evidência limitada.

(Fonte: Tonetti et al., 2013) (56)

O conceito segundo o qual bactérias de origem oral podem invadir células do hospedeiro, tem vindo a ser debatido, desde que Meyer et al. 2009 (78) demonstrou que *bactérias A. Actinomycetemcomitans* invadem células KB de carcinoma. Este conceito tem vindo a ser aplicado nos mecanismos de patogénese da aterosclerose. Os primeiros relatórios com evidência científica da deteção de diversas espécies periodontais em placas de ateroma começaram a surgir com a descoberta de genoma bacteriano no interior dessas mesmas placas. (79)

Descrevendo os mecanismos biológicos segundo Reyes et. al (2013) (80), bactérias de origem periodontal podem entrar na circulação sistémica e causar bacteriemia, segundo mecanismos e evidências encontradas: (ver figura 9)

- 1) Postula-se que células da cavidade oral invadidas por bactérias periodontais possam entrar na circulação sistêmica por um mecanismo transcelular. (81) É possível que bactérias de origem periodontal entrem na corrente sanguínea após terapia periodontal, (82) após higiene oral (83) e mesmo após mastigação de alimentos. (84);
- 2) É possível que as bactérias periodontais entrem em circulação sobrevivendo no interior de células imunitárias, a chamada '*Trojan horse approach*'. Neste caso a fagocitose beneficia estas bactérias em detrimento do hospedeiro. (85)
- 3) Diversas espécies de bactérias periodontais foram encontradas no ácido desoxirribonucleico (ADN) e no ácido ribonucleico (RNA) de tecidos ateromatosos. Um dos primeiros estudos encontrou ADN da *A. Actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* usando detecção por reação em cadeia de polimerase. (79)
- 4) Em 2005, Kozarov reportou pela primeira vez evidências da presença de bactérias vitais, *P. gingivalis* e *A. Actinomycetemcomitans* em tecidos ateromatosos. Conseguiu-o incubando tecido ateromatoso homogeneizado com células endoteliais de artéria coronária humana. (86)
- 5) Alguns estudos afirmam evidências da invasão de bactérias periodontais em células cardiovasculares humanas *in vitro*. (87)
- 6) Diversos estudos demonstraram o desenvolvimento de aterosclerose em modelos animais, através do uso de *P. gingivalis*. (88)
- 7) Células mutadas com uma redução de propriedades invasivas também foram avaliadas *in vitro*. Em contraste com a bactéria *P.gingivalis* invasiva, a versão mutante não invasiva não promoveu a aterosclerose em modelo animal. No entanto as evidências deste acontecimento com outras espécies bacterianas de origem oral são muito escassas, limitando assim o significado deste achado científico. (89)
- 8) A última evidência que ainda necessita de comprovação é a presença da doença em modelo animal provocada por tecido ateromatoso humano. (90) Até agora conseguiu-se a cultura de *P. gingivalis* de ateroma humano, faltando por isso o último passo.

Recorrendo a Schenkein e Loos (2013), (91) os mecanismos biológicos podem também ser explicados por uma possível contribuição de inflamação de origem periodontal no risco de DCV. (ver figura 9) Estes autores propõem os seguintes mecanismos:

1) Diferentes mediadores inflamatórios sistémicos estão presentes em concentrações superiores nos indivíduos com DP e existem dois mecanismos pelos quais possa ocorrer um aumento do estado pró-inflamatório:

- Existem vários dados que indicam a formação de citocinas inflamatórias e outros mediadores na lesão periodontal. (92) Foi proposta a 'passagem' destes mediadores para corrente sanguínea. Se tal acontece e os mediadores mantendo a sua bioatividade, podem afetar órgãos distantes á cavidade oral. Surgiriam modificações no endotélio e conseqüente desenvolvimento de placas de ateroma. No entanto, não existem evidências científicas suficientes que apoiem esta hipótese. (35)

- Pacientes com DP apresentam episódios frequentes de bacteriemia, e em circulação detetam-se LPS que atuam como endotoxinas. Os LPS podem penetrar intermitente ou continuamente no tecido gengival contribuindo para a resposta inflamatória. (80)

2) Estudos em modelos animais, referem que a utilização de *P.gingivalis* induz uma resposta inflamatória distante da cavidade oral. (93) Li et al. (2002) (94) investigaram o efeito de inoculações intravenosas em modelo animal e verificaram que os animais desenvolveram mais lesões ateroscleróticas do que aqueles que não foram inoculados.

3) A entrada de LPS na circulação sanguínea vai favorecer o estado pró-coagulante (há activação do factor X de coagulação, da trombomodulina e favorece a agregação de plaquetas) levando á formação de trombos ou a uma possível instabilidade da placa de ateroma, desencadeando fenómenos isquémicos agudos. (42)

4) A estimulação de mediadores auto-ímmunes vai também contribuir para o estado inflamatório:

- Foram identificados diversos anticorpos que podem ter impacto na aterosclerose. Vários destes anticorpos são exemplo de um mimetismo

molecular. Este mimetismo acontece quando a estimulação da resposta auto-imune ocorre como consequência da semelhança existente entre as proteínas de choque térmico (HSP) do próprio indivíduo e as HSP bacterianas. (95) (96)

5) Diversos estudos indicam elevadas concentrações de lípidos potencialmente inflamatórios, incluindo LDL, triglicerídeos, TGs e lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Estes lípidos podem mais facilmente entrar na circulação, serem mais suscetíveis a modificações e mais facilmente incorporados na lesão aterosclerótica. A dislipidemia parece estar também associada á liberação de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a IL-6 e TNF- α .

7. Conclusões

A relação entre a DP e a DCV é de extrema importância para a saúde pública devido á alta prevalência de ambas. A revisão realizada indica que a DP está de fato associada á DCV, independente de fatores de confusão.

Neste momento á questão “Pode a supressão da doença periodontal, resultar numa diminuição do risco de morte por DCV?” só se poderá afirmar que até á presente data não existe evidência científica suficiente para se puder responder. Segundo os estudos intervencionais analisados nesta revisão, existe efetivamente uma diminuição de marcadores de DCV, no entanto não são suficientes para confirmar essa supressão.

Citando Papapanou et al (2012) (97) (...) *Unfortunately, the research that could answer these questions definitively has not been conducted, (...)*

O facto de existirem alguns resultados inconsistentes, como é indicativo dos estudos analisados por esta revisão, revela o cuidado a ter ao atribuir-se a uma associação uma relação de causalidade. Novos estudos longitudinais, de maior validade e confiança, são necessários para corroborar esta hipótese. Estudos intervencionais como ensaios clínicos randomizados serão mais úteis na clarificação desta associação. Proceder a tratamentos periodontais em indivíduos cujo risco de episódios de DCV sejam elevados, podem abonar á prevenção de DCV.

Os médicos dentistas devem estar ao corrente das recentes evidências da constituição da periodontite como fator de risco no desenvolvimento da DCV, advertindo os pacientes desse possível risco. Com base na evidência científica, pacientes com diagnóstico de periodontite e que apresentem outros fatores de risco á DCV, devem ser alertados pelo seu médico dentista da possível associação. O paciente deve também ser advertido para uma modificação de comportamento relativa ao perigo que constitui fatores de risco associados á DP, tais como tabagismo. Uma colaboração entre profissionais de saúde relativa á prevenção e tratamento destas duas patologias só trará benefícios ao paciente.

8. Referências Bibliográficas

1. Direção Geral da Saúde. Programa nacional de prevenção e controlo das doenças cardiovasculares [Internet]. 2006 [cited 2013 Jul 5]. Available from: <http://www.dgs.pt/>
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* [Internet]. 2002 Mar 5;105(9):1135–43. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/105/9/1135.abstract>
3. D’Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *Journal of clinical periodontology* [Internet]. 2013 May [cited 2013 May 31];40 Suppl 1:S85–S105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23627337>
4. Belstrøm D, Damgaard C, Nielsen CH, Holmstrup P. Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist? *Microbes and infection / Institut Pasteur* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012 May [cited 2012 Jul 23];14(5):411–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22200601>
5. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach. *Journal of Periodontology* [Internet]. aap; 2005 Dec 1;76(12):2187–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2005.76.12.2187>
6. Sanz M, D’Aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *European Heart Journal Supplements* [Internet]. 2010 Apr 1;12 (suppl B):B3–B12. Available from: http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org/content/12/suppl_B/B3.abstract
7. Saúde D-G d. Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral, in *Estudo Nacional de Prevalência das Doenças Orais* [Internet]. Portugal; 2008 p. 124. Available from: <http://www.dgs.pt/?cr=12995>
8. Saúde D-G d. Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral, in *Estudo Nacional de Prevalência das Doenças Orais*. Portugal; 2008 p. 124.
9. University M. Community Periodontal Index (CPI) [Internet]. Available from: <http://www.mah.se/CAPP/Methods-and-Indices/for-Measurement-of-dental-diseases/Extracts-from-WHO-Oral-Health-Surveys/CPI/>
10. Batista RM, Rosetti EP, Zandonade E, Roelke LH, Vettore M V, Emmerich AO. Retraction: Association Between Periodontal Disease and Subclinical Atherosclerosis: The ELSA-Brasil Study [*Cad Saúde Pública* 2012; 28(5): 965-976]. *Cadernos de Saúde Pública*. scielosp; 2012. p. 1613.
11. Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* [Internet]. Wiley; 2009. Available from: <http://books.google.pt/books?id=I08dUfbXSJgC>
12. Sanz M, D’Aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *European Heart Journal Supplements* . 2010 Apr;12 (suppl B):B3–B12.
13. Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muche R, Kunze M, et al. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of

- total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med.* 2006/03/15 ed. 2006;166(5):554–9.
14. Carvalho C, Cabral CT. Papel da Porphyromonas Gingivalis na Doença Periodontal. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* [Internet]. 2007 Jul;48(3):167–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S164628900770136X>
 15. Almeida RF, Pinho MM, Lima C, Faria I, Santos P, Bordalo C. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Rev Port Clin Geral.* 2006;22(11):379–90.
 16. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Fermin A, Carranza J. Carranza's Clinical Periodontology [Internet]. 10th ed. Elsevier Science Health Science Division; 2006. Available from: <http://books.google.pt/books?id=u5MBPwAACAAJ>
 17. *Cardiologia SE d. Carta Europeia do Coração.* Lisboa: European Cardiology Society; 2009. p. 1–20.
 18. Nichols M et al. *European Cardiovascular Disease Statistics.* 4th ed. European Heart Network AISBL: Brussels, Belgium; 2012. p. 129.
 19. European Society of Cardiology. Síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento. 2011;1–50.
 20. Nichols M et al. *European Cardiovascular Disease Statistics.* 4th ed. European Heart Network AISBL: Brussels, Belgium; 2012. p. 129.
 21. *Cardiologia SE d. Carta Europeia do Coração.* Lisboa: European Cardiology Society; 2009. p. 1–20.
 22. Perdigão C. Risco Cardiovascular Global. *Revista Factores de Risco.* 2011;3.
 23. Libby P. Prevention and treatment of atherosclerosis. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1430–3.
 24. Goldman, Ausiello. *Cecil Tratado de medicina interna.* 23rd ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier; 2007.
 25. Kelm M. Inflammatory disorders and cardiovascular risk [Internet]. Munich: European Society of Cardiology; 2012. Available from: <http://congress365.escardio.org/searchResults.aspx?events=40>
 26. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Harrison's principles of internal medicine* [Internet]. McGraw-Hill.; 2013. Available from: <http://books.google.pt/books?id=H9wlmAEACAAJ>
 27. Silva, M.J.; Saldanha C. Factores de Risco Cardiovascular: Componentes Hemorreológicos e Hemostasiológicos. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2006;26(December):161–82.
 28. Ramrakha P, Hill J. *Oxford Handbook of Cardiology.* Laboratóri. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009. p. 722.
 29. Filho A, Araújo R, Galvão T, Chagas A. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. *Rev. Bras. Cardiol. Invas.* 2003;11:14–9.

30. Cardiology ES of. Síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento st . Sociedade Europeia de Cardiologia; 2011. p. 1–50.
31. Perdigão C. Risco Cardiovascular Global. *Revista Factores de Risco*. 2011;(20):58–61.
32. Hansson JK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–95.
33. Nicholls SJ, Sipahi I, Murat Tuzcu E. Assessment of Progression and Regression of Coronary Atherosclerosis by Intravascular Ultrasound. A New Paradigm Shift? *Revista Española de Cardiología (English Version) [Internet]*. 59(01):57–66. Available from: <http://www.revespcardiol.org/en/assessment-of-progression-and-regression/articulo/13083985/>
34. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
35. Teles R, Wang C-Y. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Diseases [Internet]*. Blackwell Publishing Ltd; 2011 Jul 1;17(5):450–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01784.x>
36. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *Rev. Bras Card Invas*. 2003;11(3):14–9.
37. Simon DI, Jain MK. Targeting Proteases in Atherosclerosis: Hitting the Nail With the Hammer . *Circulation [Internet]*. 2011 Dec 6;124 (23):2480–2. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/124/23/2480.short>
38. Fisher MA, Borgnakke WS, Taylor GW. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens [Internet]*. 2010;19(6):519–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20948377>
39. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Cou. *The Journal of the American Dental Association [Internet]*. 2008 Jan 1;139(suppl 1):3S–24S. Available from: http://jada.ada.org/content/139/suppl_1/3S.abstract
40. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation [Internet]*. 2012 May 22 [cited 2012 Jul 27];125(20):2520–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22514251>
41. Muller MD, Reed AB, Leuenberger UA, Sinoway LI. Physiology in Medicine: Peripheral Arterial Disease. *J Appl Physiol [Internet]*. 2013; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970534>
42. Fong IW. Infections and their role in atherosclerotic vascular disease. *The Journal of the American Dental Association [Internet]*. 2002 Jun 1;133(suppl 1):7S–13S. Available from: http://jada.ada.org/content/133/suppl_1/7S.abstract
43. Belstrøm D, Damgaard C, Nielsen CH, Holmstrup P. Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist? *Microbes and infection / Institut Pasteur [Internet]*. Elsevier Masson SAS; 2012 May [cited 2012 Jul 23];14(5):411–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22200601>

44. Batista RM, Rosetti EP, Zandonade E, Roelke LH, Vettore M V, Emmerich AO. Retraction: Association Between Periodontal Disease and Subclinical Atherosclerosis: The ELSA-Brasil Study [Cad Saúde Pública 2012; 28(5): 965-976]. . *Cadernos de Saúde Pública* . scielosp ; 2012. p. 1613.
45. Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* [Internet]. 1989;225(3):179–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2703800>
46. Oppermann R V, Weidlich P, Muszkopf ML. Periodontal disease and systemic complications. *Braz Oral Res* [Internet]. 2012;26 Suppl 1:39–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318743>
47. Nicolosi L, Lewin P, Casale A, Lizzari R, Giglio M. Enfermedad periodontal como factor de riesgo en la cardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardio*. 2003;71:250–5.
48. Weidlich P, Cimões R, Pannuti CM, Oppermann RV. Association between periodontal diseases and systemic diseases . *Brazilian Oral Research* . scielo ; 2008. p. 32–43.
49. Batista R, Rosetti EP, Zandonade E, Roelke LH, Vettore M V, Oliveira AE. Association between periodontal disease and subclinical atherosclerosis: the ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012;28(5):965–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641519>
50. Baumgarten M, Olsen C. Confounding in Epidemiology. *The Young Epidemiology Scholars Program (YES)*. College Entrance Examination Board.; 2004. p. 36.
51. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ (Clinical research ed.)* [Internet]. 1993 Mar 13;306(6879):688–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1677081&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
52. Wu T, Trevisan M, Genco R, Dorn J, Falkner K, Sempos C. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Inter med*. 2000;160:2749–55.
53. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral Health, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Critical Reviews in Oral Biology Medicine*. 2004;15:403–13.
54. Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):47–52.
55. Ziebolz D, Priegnitz A, Hasenfuss G, Helms HJ, Hornecker E, Mausberg RF. Oral health status of patients with acute coronary syndrome--a case control study. *BMC Oral Health*. 2012/06/26 ed. 2012;12:17.
56. Tonetti MS, Van Dyke TE, Workshop working group 1 of the joint E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology* [Internet]. 2013 Apr 1;40:S24–S29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12089>
57. Hofler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerging Themes in Epidemiology* [Internet]. 2005;2(1):11. Available from: <http://www.ete-online.com/content/2/1/11>

58. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between “environment and disease” . *Bulletin of the World Health Organization* . scielosp ; 2005. p. 792–5.
59. Rothman KJ. *Epidemiology: an introduction*. Oxford University Press; 2012.
60. Khan KS, Ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J. *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD’s guidance for carrying out or commissioning reviews*. 2nd Ed. University of York: NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2000.
61. Tuominen R, Reunanen A, Paunio M, Paunio I, Aromaa A. Oral Health Indicators Poorly Predict Coronary Heart Disease Deaths. *Journal of Dental Research* [Internet]. 2003 Sep 1;82(9):713–8. Available from: <http://jdr.sagepub.com/content/82/9/713.abstract>
62. The Cochrane Collaboration 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. [Internet]. JPT H, S G, editors. 2011. p. 8.3 Tools for assessing quality and risk of bias. Available from: www.cochrane-handbook.org
63. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, et al. Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2004 Feb 1;35(2):496–501. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/35/2/496.abstract>
64. D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term Effects of Intensive Periodontal Therapy on Serum Inflammatory Markers and Cholesterol. *Journal of Dental Research* [Internet]. 2005 Mar 1;84(3):269–73. Available from: <http://jdr.sagepub.com/content/84/3/269.abstract>
65. Andriankaja O, Genco R, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner K, et al. Periodontal disease and risk of myocardial infarction: the role of gender and smoking. *European Journal of Epidemiology* [Internet]. Springer Netherlands; 2007;22(10):699–705. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-007-9166-6>
66. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2013 Aug 8];117(13):1668–74. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/117/13/1668.abstract>
67. Sim S-J, Kim H-D, Moon J-Y, Zavras AI, Zdanowicz J, Jang S-J, et al. Periodontitis and the Risk for Non-Fatal Stroke in Korean Adults. *Journal of Periodontology* [Internet]. aap; 2008 May 29;79(9):1652–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2008.080015>
68. Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Annals of neurology* [Internet]. 2009/10/23 ed. 2009 Oct [cited 2013 Aug 23];66(4):505–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2783821&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Arterial Hypertension. *Journal of Periodontology* [Internet]. aap; 2009 Feb 2;80(5):786–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2009.080471>
70. Dorn JM, Genco RJ, Grossi SG, Falkner KL, Hovey KM, Iacoviello L, et al. Periodontal Disease and Recurrent Cardiovascular Events in Survivors of Myocardial Infarction (MI): The Western New York Acute MI Study. *Journal of Periodontology* [Internet]. aap; 2009 Dec 23;81(4):502–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2009.090499>

71. Taylor B, Tofler G, Morel-Kopp M-C, Carey H, Carter T, Elliott M, et al. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *European journal of oral sciences* [Internet]. 2010/07/29 ed. 2010 Aug [cited 2013 Aug 24];118(4):350–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20662907>
72. Xu F, Lu B. Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study [Internet]. *Atherosclerosis*. Elsevier; 2011. p. 536–42. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002191501100712X?showall=true>
73. H. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, et al. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology* [Internet]. 2012 Nov 1;39(11):1065–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01942.x>
74. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2012 May 22 [cited 2012 Jul 27];125(20):2520–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22514251>
75. Paquette D, Santucci E. A pharmacokinetic study of a locally delivered minocycline therapeutic system (MPTS). *Journal of clinical periodontology*. 2000;27 (Suppl:12).
76. Genco R, Offencacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: Epidemiology and possible mechanisms. *The Journal of the American Dental Association* [Internet]. 2002 Jun 1;133(suppl 1):14S–22S. Available from: http://jada.ada.org/content/133/suppl_1/14S.abstract
77. Loesche W. Dental Caries and Periodontitis: Contrasting Two Infections That Have Medical Implications. *Infectious Disease Clinics of North America* [Internet]. 2007 Jun;21(2):471–502. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552007000177>
78. Meyer DH, Lippmann JE, Fives-Taylor PM. Invasion of epithelial cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a dynamic, multistep process. *Infection and Immunity* [Internet]. 1996 Aug 1;64 (8):2988–97. Available from: <http://iai.asm.org/content/64/8/2988.abstract>
79. Haraszthy VI, Hariharan G, Tinoco EMB, Cortelli JR, Lally ET, Davis E, et al. Evidence for the Role of Highly Leukotoxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the Pathogenesis of Localized Juvenile and Other Forms of Early-Onset Periodontitis. *Journal of Periodontology* [Internet]. aap; 2000 Jun 1;71(6):912–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2000.71.6.912>
80. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldán S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *Journal of clinical periodontology* [Internet]. 2013 May [cited 2013 May 31];40 Suppl 1:S30–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23627333>
81. Izumi Y, Nagasawa T, Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y, Yashiro R, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: The link and relevant mechanisms. *Japanese Dental Science Review* [Internet]. 2009 Sep [cited 2012 Jul 23];45(2):98–108. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1882761609000374>
82. Cherry M, Daly CG, Mitchell D, Highfield J. Effect of rinsing with povidone–iodine on bacteraemia due to scaling: a randomized-controlled trial. *Journal of Clinical*

- Periodontology [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2007 Feb 1;34(2):148–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01025.x>
83. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis–related bacteremia. *The Journal of the American Dental Association* [Internet]. 2009 Oct 1;140 (10):1238–44. Available from: <http://jada.ada.org/content/140/10/1238.abstract>
 84. Cortelli JR, Cogo K, Aquino DR, Cortelli SC, Ricci-Nittel D, Zhang P, et al. Validation of the anti-bacteremic efficacy of an essential oil rinse in a Brazilian population: a cross-over study . *Brazilian Oral Research* . scielo ; 2012. p. 478–84.
 85. Carrion J, Scisci E, Miles B, Sabino GJ, Zeituni AE, Gu Y, et al. Microbial Carriage State of Peripheral Blood Dendritic Cells (DCs) in Chronic Periodontitis Influences DC Differentiation, Atherogenic Potential. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2012 Sep 15;189 (6):3178–87. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/189/6/3178.abstract>
 86. Kozarov E V, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA, Progulske-Fox A. Human Atherosclerotic Plaque Contains Viable Invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. 2005 Mar 1;25 (3):e17–e18. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/content/25/3/e17.short>
 87. Deshpande RG, Khan MB, Attardo Genco C. Invasion of Aortic and Heart Endothelial Cells by *Porphyromonas gingivalis* . *Infection and Immunity* [Internet]. 1998 Nov 1;66 (11):5337–43. Available from: <http://iai.asm.org/content/66/11/5337.abstract>
 88. Amar S, Wu S, Madan M. Is *Porphyromonas gingivalis* Cell Invasion Required for Atherogenesis? Pharmacotherapeutic Implications. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2009 Feb 1;182 (3):1584–92. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/182/3/1584.abstract>
 89. Gibson FC, Hong C, Chou H-H, Yumoto H, Chen J, Lien E, et al. Innate Immune Recognition of Invasive Bacteria Accelerates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation* [Internet]. 2004 Jun 8;109 (22):2801–6. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/109/22/2801.abstract>
 90. Rafferty B, Jönsson D, Kalachikov S, Demmer RT, Nowygrod R, Elkind MS V, et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *Journal of Internal Medicine* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2011 Sep 1;270(3):273–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02373.x>
 91. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of clinical periodontology* [Internet]. 2013;40 Suppl 1:S51–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23627334>
 92. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of Clinical Periodontology* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2011 Mar 1;38:60–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01671.x>
 93. Hayashi C, Gudino C V, Gibson III FC, Genco CA. REVIEW: Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. *Molecular Oral Microbiology* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Oct 1;25(5):305–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.2041-1014.2010.00582.x>

94. Li L, Messas E, Batista EL, Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis Infection Accelerates the Progression of Atherosclerosis in a Heterozygous Apolipoprotein E–Deficient Murine Model. *Circulation* [Internet]. 2002 Feb 19;105 (7):861–7. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/105/7/861.abstract>
95. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2007 Oct 1;13:3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01798.x>
96. Behle JH, Papapanou PN. Periodontal infections and atherosclerotic vascular disease: an update. *International Dental Journal* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2006 Aug 1;56(S4):256–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1875-595X.2006.tb00110.x>
97. Papapanou PN, Trevisan M. Periodontitis and atherosclerotic vascular disease: What we know and why it is important. *Journal of the American Dental Association* (1939) [Internet]. 2012 Aug [cited 2012 Sep 23];143(8):826–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855892>

9. Anexos

9.1 Publicações excluídas da revisão

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Adewumi et al. 2010	Outro Tema
Ajwani et al. 2003	Outro Tema
Akman et al. 2007	Outro Tema
Alandia-Roman et al. 2012	Outro Tema
Aldemir et al. 2012	Outro Tema
Alexander et al. 2011	Outro Tema
Alman et al. 2011	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Al-Shammari et al. 2006	Outro Tema
Al-Shammari et al. 2005	Outro Tema
Anand & Roshna 2006	Outro Tema
Arabaci et al. 2009	Outro Tema
Arai et al. 2004	Outro Tema
Armas et al. 2008	Outro Tema
Asai et al. 2010	Outro Tema
Bacci et al. 2010)	Outro Tema
Badauy et al. 2007	Outro Tema
Bain 2006	Outro Tema
Balbierz & Ellis 2004	Outro Tema
Banthia et al. 2012	Outro Tema
Barber et al. 2012	Outro Tema
Beck et al. 2008	Outro Tema
Beck et al. 2005	Representantes do fator de exposição
Beltrame et al. 2012	Outro Tema
Bendick & Mey 2012	Outro Tema
Beyer et al. 2012	Outro Tema

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Bhansali et al. 2008	Outro Tema
Bhatia et al. 2007	Outro Tema
Bhatt & Hall 2009	Outro Tema
Birkenbach et al. 2012	Outro Tema
Bitton et al. 2012	Outro Tema
Bizzarro et al. 2007	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Borras-Blasco et al. 2002	Outro Tema
Brage et al. 2011	Outro Tema
Briggs et al. 2006	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Buckel & Zaenglein 2007	Outro Tema
Buduneli et al. 2011	Representantes do fator de exposição
Buhlin et al. 2003	Representantes do fator de exposição
Burk & Molodow 2007	Outro Tema
Butler et al. 2007	Outro Tema
Canargiu et al. 2009	Outro Tema
Caplan et al. 2009	Outro Tema
Chambers et al. 2013	Outro Tema
Chang et al. 2007	Outro Tema
Chapman & Marley 2011	Outro Tema
Chen et al. 2010	Representantes do fator de exposição
Chen et al. 2009	Outro Tema
Chen et al. 2009	Outro Tema
Choi et al. 2004	Outro Tema
Christiaens et al. 2008	Outro Tema
Chu et al. 2011	Outro Tema
Colbert et al. 2011	Outro Tema

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Connors & Britton 2009	Outro Tema
Couper et al. 2008	Outro Tema
Cuker et al. 2009	Outro Tema
Czerninski et al. 2011	Outro Tema
De Benedittis et al. 2007	Outro Tema
De Carvalho Farias et al. 2010	Outro Tema
De Kruif et al. 2012	Outro Tema
De Rossi et al. 2012	Outro Tema
Desvarieux et al. 2010	Outro Tema
Desvarieux et al. 2004	Outro Tema
Detry et al. 2006	Outro Tema
Dey et al. 2012	Outro Tema
Disma et al. 2008	Outro Tema
Divya et al. 2010	Outro Tema
Dodson et al. 2008	Outro Tema
Dogan et al. 2005	Representantes do fator de exposição
Dolberg et al. 2010	Outro Tema
Dorothy et al. 2004	Outro Tema
Dourmishev et al. 2007	Outro Tema
Duggan et al. 2007	Outro Tema
Duque et al. 2005	Outro Tema
Edwards et al. 2005	Outro Tema x2
Ehlers et al. 2011	Representantes do fator de exposição
Eisenberg et al. 2007	Outro Tema
Elter et al. 2003	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Emekli-Alturfan et al. 2010	Ausência de dados relativos a episódio DCV

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Ernst et al. 2010	Outro Tema
Fadel et al. 2011	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Fan et al. 2011	Outro Tema
Favaretto et al. 2008	Outro Tema
Fernandez & Roma 2003	Outro Tema
Ficarra et al. 2005	Outro Tema
Findler & Rudis 2011	Outro Tema
Finkbeiner 2004	Outro Tema
Fitzsimmons et al. 2010	Outro Tema
Fokkema et al. 2003	Outro Tema
Ford et al. 2005	Outro Tema
Friedlander et al. 2010	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Geerts et al. 2004	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Geismar et al. 2008	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Gluncic et al. 2011	Outro Tema
Glurich et al. 2002	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Gomes-Filho et al. 2011	Representantes do fator de exposição
Goncalves et al. 2011	Outro Tema
Goolamali et al. 2006	Outro Tema
Goteiner et al. 2008	Outro Tema x2
Gottehrer 2009	Outro Tema
Grassi et al. 2003	Outro Tema
Gunupati et al. 2011	Ausência de dados relativos a episódio DCV

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Haidar et al. 2003	Outro Tema
Hall & Baddour 2002	Outro Tema
Halligan et al. 2005	Outro Tema
Hamilton et al. 2007	Outro Tema
He et al. 2010	Outro Tema
Hegde et al. 2012	Outro Tema
Hernandez et al. 2008	Outro Tema
Hirasaki et al. 2005	Outro Tema
Hoffmann et al. 2006	Outro Tema
Hopp et al. 2012	Outro Tema
Houston 2007	Outro Tema
Hung et al. 2004	Outro Tema x2
Ide et al. 2008	Outro Tema
Ikawa et al. 2002	Outro Tema
Illes et al. 2012	Outro Tema
Imholz et al. 2012	Outro Tema
Inoue et al. 2011	Outro Tema
Janket et al. 2003	Outro Tema
Johansson et al. 2002	Outro Tema
Jones et al. 2007	Outro Tema
Karhunen et al. 2006	Outro Tema
Kazanci et al. 2005	Outro Tema
Khocht et al. 2004	Outro Tema
Klinge et al. 2002	Outro Tema
Kluger et al. 2012	Outro Tema
Kodovazenitis et al. 2011	Ausência de dados relativos a episódio DCV

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Kongstad et al. 2009	Outro Tema
Kuhl et al. 2006	Outro Tema
Kunkel et al. 2007	Outro Tema
Kushiyama et al. 2009	Outro Tema
Lagervall & Jansson 2007	Outro Tema
Lee et al. 2006	Representantes do fator de exposição
Lee et al. 2010	Outro Tema
Leishman et al. 2012	Outro Tema
R. Lopez et al. 2002	Representantes do fator de exposição
R. Li et al. 2008	Outro Tema
Li et al. 2012	Outro Tema
X. Li et al. 2008	Outro Tema
Lockhart et al. 2009	Outro Tema
Loh & Wee 2002	Outro Tema
Lourenco & Nico 2006	Outro Tema
Lozano et al. 2008	Outro Tema
Leger 2008	Outro Tema
M. E. Lopez et al. 2002	Outro Tema
Lopez et al. 2012	ECR – Grupo Controlo sujeito a tratamento
Lopez-Jornet et al. 2012	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Losche 2007	Resumo Inacessível
Losche et al. 2005	Grupo Controlo Inexistente
Macdonald et al. 2012	Outro Tema
Makris et al. 2008	Outro Tema
Maman et al. 2006	Outro Tema
Mantyla et al. 2012	Outro Tema

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Marshall 2002	Outro Tema
Marton et al. 2005	Outro Tema
Masferrer et al. 2009	Outro Tema
Mataix et al. 2008	Outro Tema
Mattar et al. 2006	Outro Tema
Matthews et al. 2011	Outro Tema
McDonald 2008	Outro Tema
Merchant et al. 2002	Outro Tema
Meurman et al. 2003	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Milli et al. 2010	Outro Tema
Misago et al. 2008	Outro Tema
Monteiro et al. 2009	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Moore et al. 2006	Outro Tema
Morcavallo et al. 2010	Outro Tema
Morimoto et al. 2008	Outro Tema
Morimoto et al. 2010	Outro Tema
Moskovitz et al. 2012	Outro Tema
Mozafari et al. 2012	Outro Tema
Mukhopadhyay 2008	Outro Tema
Mullen & Mendez 2008	Outro Tema
Mutalik et al. 2009	Outro Tema
Nakajima et al. 2010	Outro Tema
Nath & Kumath 2010	Outro Tema
Natto & Al-Zahrani 2010	Outro Tema
Nekooei et al. 2006	Outro Tema

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Nesse et al. 2010	Outro Tema
Nicolosi et al. 2011	Outro Tema
Nishijima et al. 2012	Outro Tema
Offenbacher et al. 2009	Outro Tema
Ohki et al. 2012	Outro Tema
Ojha et al. 2010	Outro Tema
Oral et al. 2007	Outro Tema
Ortega Ade et al. 2008	Outro Tema
Oz et al. 2007	Outro Tema
Ozdemir et al. 2010	Outro Tema
Ozet et al. 2008	Outro Tema
Pace et al. 2011	Outro Tema
Paju et al. 2006	Outro Tema
Paschoalino Mde et al. 2012	Outro Tema
Pataro et al. 2012	Outro Tema
Payne et al. 2011	Grupo Controlo Ausente
Peacock et al. 2005	Outro Tema
Perez et al. 2010	Outro Tema
Perez et al. 2002	Outro Tema
Persson et al. 2005	Outro Tema
Pierro et al. 2006	Outro Tema
Pitiphat et al. 2004	Outro Tema
Prabhu et al. 2012	Outro Tema
Pradeep et al. 2010	Representantes do fator de exposição
Pradhan & Mishra 2009	Outro Tema
Puhar et al. 2012	Outro Tema

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Quindere et al. 2010	Outro Tema
Rabiei et al. 2010	Outro Tema
Radfar et al. 2006	Outro Tema
Raja et al. 2008	Outro Tema
Rajandram et al. 2007	Outro Tema
Rajendran et al. 2009	Outro Tema
Rallis et al. 2006	Outro Tema
Ramirez et al. 2011	Outro Tema
Randolph et al. 2011	Outro Tema
Reid et al. 2008	Outro Tema
Reinstein et al. 2013	Outro Tema
Renvert et al. 2010	Representantes de DP
Ricci et al. 2006	Outro Tema
Roberts et al. 2003	Outro Tema
Romagna et al. 2012	Representantes do fator de exposição
Rosado et al. 2009	Outro Tema
Rumsey & Rosenberg 2013	Outro Tema
Ruokonen et al. 2009	Outro Tema
Ruskin et al. 2009	Outro Tema
Sakurai et al. 2007	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Samarasinghe et al. 2004	Outro Tema
Sattur & Goyal 2011	Outro Tema
Scully 2002	Outro Tema
Scully et al. 2002	Outro Tema
Segura-Egea et al. 2010	Outro Tema x2
Sekar & Reichwage 2007	Outro Tema

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Serefhanoglu et al. 2008	Outro Tema
Shariff et al. 2004	Outro Tema
Shiboski et al. 2002	Outro Tema
Shibukawa et al. 2012	Outro Tema
Shimoe et al. 2011	Outro Tema
Shiota et al. 2002	Outro Tema
Shum & Clayman 2010	Outro Tema
Siar et al. 2011	Outro Tema
Sikka et al. 2011	Outro Tema
Singh et al. 2003	Outro Tema
Skilton et al. 2011	Outro Tema
Small 2011	Outro Tema
Sokolowska-Wojdylo et al. 2013	Outro Tema
Solomon et al. 2012	Outro Tema
Spahr et al. 2006	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Staines & Higgins 2009	Outro Tema
Stanley et al. 2008	Outro Tema
Stein et al. 2009	Não apresenta dados de RR
Stenman et al. 2009	Exame clínico anterior ao início do estudo
Stewart et al. 2007	Outro Tema
Straub et al. 2002	Outro Tema
Strauss et al. 2010	Outro Tema
Sucu et al. 2011	Outro Tema
Sun et al. 2010	Outro Tema
Tahmassebi & Paterson 2007	Outro Tema
Tajani & Nesbitt 2008	Outro Tema

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Thakare et al. 2010	Não apresenta dados de RR
Timonen et al. 2010	Outro Tema
Toureno & Park 2011	Outro Tema
Tucci et al. 2006	Outro Tema
Turkoglu et al. 2010	Outro Tema
Tuter et al. 2007	<i>Follow-up</i> baixo
Ushida et al. 2008	ECR – Grupo Controlo sujeito a tratamento
Velez et al. 2004	Outro Tema
Vettore et al. 2008	Outro Tema
Vidal et al. 2009	Outro Tema
Vilkuna-Rautiainen et al. 2006	Outro Tema
Vineetha et al. 2011	Outro Tema
Volzke et al. 2006	Outro Tema
Vuletic et al. 2008	Outro Tema
Wahlin et al. 2013	Outro Tema
Wei et al. 2010	Outro Tema
Willershhausen et al. 2009	Representantes do fator de exposição
Willmott & Bryan 2008	Outro Tema
Wolvius et al. 2006	Outro Tema
Xing et al. 2011	Outro Tema
Yakob et al. 2012	Ausência de dados relativos a episódio DCV
Yamazaki et al. 2004	Outro Tema
Yanamoto et al. 2007	Outro Tema
Yazdizadeh et al. 2004	Outro Tema
Ziebolz et al. 2012	Representantes do fator de exposição
Yoshida et al. 2012	Outro Tema

Publicações excluídas da revisão (continuação)

Referência (Autores/Ano de publicação)	Motivo de Exclusão
Zavarella et al. 2006	Outro Tema
Zermeno-Ibarra et al. 2010	Outro Tema
Anon 2007	Outro Tema

9.2 Escala NOS – Estudios Casos-Controllo

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

9.3 Escala NOS – Estudios de Coorte

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement