

CAROLINA LETÍCIA ZILLI VIEIRA

**Relação entre doenças periodontais e aterosclerose
subclínica em indivíduos com hipercolesterolemia familiar**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências**

**Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Bruno Caramelli**

**São Paulo
2008**

CAROLINA LETÍCIA ZILLI VIEIRA

**Relação entre doenças periodontais e aterosclerose
subclínica em indivíduos com hipercolesterolemia familiar**

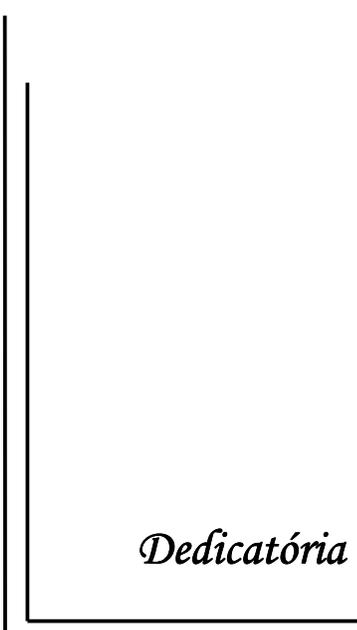
**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências**

**Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Bruno Caramelli**

**São Paulo
2008**

‘A devoção à verdade deve ser a única razão de nossa existência. Todas as nossas atividades devem ser verdade. A verdade deve ser o próprio sopro de nossa vida. Quando o peregrino alcança esta etapa, todos os demais princípios para uma vida exemplar serão adquiridos sem esforço, e ele se submeterá a tais princípios instintivamente.’

Mahatma Gandhi



Dedicatória

*Agradeço aos **meus pais** por terem me dado o amor e a estrutura necessários para dar início a esse trabalho.*

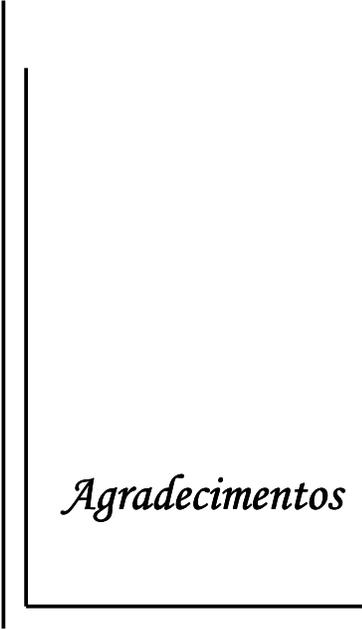
*Agradeço a minha sogra **Edmeia** pelo apoio, amizade, carinho e compreensão durante todo esse período.*

*Agradeço profundamente ao meu grande amor **Fabio** pela paciência, confiança e cumplicidade para realização desse sonho que começo a concretizar com a conclusão desse trabalho.*

*Agradeço ao meu filho **Eduardo** por ter estimulado em mim o amor mais puro no qual eu me apoiei para concluir esse trabalho de maneira tranqüila e consciente.*

*Agradeço com todo meu respeito e admiração ao meu grande orientador **Prof. Dr. Bruno Caramelli** por ter aberto as portas desse sonho, representando não só a mim, mas a todos que passam pela Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia, uma figura paternalista e fraternal, cujo profundo conhecimento e dedicação à ciência estimula a todos a sua volta, não apenas a serem grandes pesquisadores, como também grandes seres humanos.*

*Agradeço ao prezado **Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho** da Unidade Clínica de Dislipidemia com quem tive o imenso prazer em conviver durante a inclusão dos pacientes e a quem dedico à realização desse estudo. Agradeço também a todo acolhimento, estímulo e apoio nessa nova linha de pesquisa.*



Agradecimentos

Aos **pacientes** que participaram desse estudo.

À **Dra Itamara I. Neves** e **Dr. Ricardo Simões Neves** da Unidade de Odontologia do InCor que me acolheram no início dessa jornada.

À **Profª. Dra. Tânia Martinez** pelo carinho, atenção e delicadeza em me receber e orientar aos caminhos que poderia percorrer para realizar esse sonho no InCor.

À **Dra Tânia M. V. Strabelli** pela atenção, amizade e indicação ao meu prezado orientador.

À Comissão de Pós-Graduação, **Eva Malheiros, Juliana Sobrinho e Neusa Dini**, pelo apoio, amizade e disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

À **Dra Silmara Regina Coimbra** da Unidade Clínica de aterosclerose do InCor pela amizade e empenho em me ensinar a realizar os exames de função endotelial.

À enfermeira **Marisa Góes** pela amizade e disposição em auxiliar sempre que necessário.

Às secretárias do Laboratório de Biologia Molecular **Silvana Campos Salles** e **Isabel Cristina Lameirinhas** por todo apoio durante minha permanência no laboratório.

Ao **Dr Lazlo Molnar** da Coordenadoria de Diagnóstico por Imagem pela disposição e abertura em me ensinar a realizar os exames de ultrassom em carótidas.

À **Dra Valeria Hong** pela amizade e cumplicidade nos caminhos da pesquisa.

Ao **Dr Kaleizu Rosa** por nos auxiliar no início de nossos exames com ultrassom e por ter me ensinado a manipular o aparelho.

À **Prof^a. Dra Fernanda Marciano Consolim Colombo** da Unidade Clínica de Hipertensão por ter nos cedido o aparelho de ultrassom para a realização de nossos exames e por ter estado sempre disponível aos eventuais problemas que ocorreram durante todo esse processo.

Ao prezado **Prof. Dr. Luiz A. Bortolotto** da Unidade Clínica de Hipertensão pela realização dos exames, pelo auxílio e disponibilidade em ensinar.

A toda equipe da Unidade Clínica de Dislipidemia, especialmente ao **Dr. Marcio Miname, Dr. Lilton Martinez, Dra. Ana Paula Chacra, Ana Carolina Moron e Sueli Stifoni**, pelo auxílio fundamental, cumplicidade e amizade durante todos os momentos da execução desse trabalho.

A todos queridos amigos da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia, **Adriana Pastana, Aline Oliveira, Daniela Calderaro, Isabela Giuliano, Dimas Ikeoka, Enéas Oliveira Lima, Renato Bagnatori, Pai Ching Yu, Danielle Gualandro e André Coelho**, pela profunda amizade que cultivamos durante todo esse período e aonde tenho o imenso prazer e alegria de trabalhar e conviver.

À **Dra Silvia Corral de Área Leão Souza** pelo trabalho brilhante de estatística.

A todos os membros da Banca de Qualificação, **Prof^a. Dra Patrícia Ramos Cury, Prof. Dr. Otavio Gebara e Prof. Dr. Luiz A. Bortolotto** cujas sugestões foram fundamentais para finalização dessa tese.



Sumário

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

I. REVISÃO DE LITERATURA	2
I.I. Hipercolesterolemia Familiar	3
I.II. Aterosclerose em pacientes com HF	4
I.II.I. Detecção da aterosclerose subclínica em pacientes com HF	7
Espessamento da íntima média em carótida	7
Velocidade das ondas de pulso	10
Calcificação em artéria coronariana	13
I.III. Doença Periodontal	16
I.IV. Doença periodontal e aterosclerose	21
I.V. Doença periodontal versus Metabolismo lipídico	26
1. INTRODUÇÃO	33
2. OBJETIVOS	35
3. MÉTODOS	37
3.1. População	37
3.1.1. Critérios de inclusão	37
3.1.1.1. Hipercolesterolemia familiar	37
3.1.1.2. Grupo controle	38
3.1.2. Critérios de não-inclusão	38
3.1.2.1. Hipercolesterolemia familiar	38
3.1.2.2. Grupo controle	39
3.2. Metodologia	39
3.2.1. Aspectos éticos	40
3.2.2. Procedimentos	40
3.2.2.1. Aterosclerose subclínica	42
a) Avaliação e análise do EIMc	42
b) Determinação da rigidez aórtica medida pela VOP	42
c) Avaliação e análise do CAC	43
3.2.2.2. Doença periodontal	44
3.2.3. Análise estatística	46
3.2.3.1. Variáveis do estudo	46
3.2.3.2. Descrição estatística	49

4. RESULTADOS	51
4.1. Casuística	51
4.2. Variáveis laboratoriais	51
4.3. Aterosclerose subclínica	52
4.4. Análise periodontal	53
a) Prevalência da DP	53
b) Potencial de exposição do organismo à infecção periodontal	54
c) Perda de inserção clínica	54
d) Inflamação gengival	54
e) Dentes remanescentes	55
f) PCR-us versus DP versus Leucócitos	55
4.4.1 Doença periodontal versus Aterosclerose subclínica	56
a) Análise do EIMc versus DP	56
b) Análise do VOP versus DP	56
c) Análise do CAC versus DP	58
5. DISCUSSÃO	60
5.1. Aterosclerose subclínica coronariana, carotídea e aórtica	61
5.2. Doença periodontal	64
5.3. Doença periodontal versus Aterosclerose subclínica	65
6. CONCLUSÕES	71
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

Apêndice 1

Anexo 1

Apêndice 2

Termo de Consentimento

Apêndice 3

Gráficos e tabelas

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP	Comittee of American Academy of Periodontology
AAG-α1	Ácido glicoprotéico
ACc	Artéria Carótida Comum
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
Aa	Actinobacillus actinomycetemcomitans
AVC	Acidente vascular cerebral
CAC	Calcificação arterial coronariana
CapPesq	Comissão de Ética em Pesquisa
CYS	Cholesterol years score (Escore do número de anos exposto ao colesterol total)
CT	Colesterol total
DA	Diâmetro arterial
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DP	Doença Periodontal
DRC	Dieta rica em colesterol
EBT	Tomografia de emissão de eletrons
EIMc	Espessamento de íntima-média em carótidas
EIMd	Diâmetro do Lumen
ET AL	e colaboradores
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HF	Hipercolesterolemia familiar
HFDCP	História familiar de doença cardiovascular precoce
HSP-60	Heat shock protein (proteína choque térmico)
HU	Hounsfield
IAM	Infarto agudo do miocárdio

IC	Intervalo de confiança
ICAM	Molécula de adesão intercelular
IFN-α	Interferon
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
LDL-c	Lipoproteínas de baixa densidade
LDL-r	Receptor das lipoproteínas de baixa intensidade
LPS	Lipopolissacarídeos
LYS	LDL years score (Escore do número de anos exposto ao LDL)
MMP	Metaloproteinase
NO	Óxido nítrico
OR	Odds Ratio: razão de chances
LDLox	LDL oxidado
PACC	Prospective army coronary calcium
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PCR	Proteína C reativa
PCR-us	Proteína C reativa ultra-sensível
Pg	Porphyromonas gingivalis
PMN	Polimorfonucleares
Pi	Prevotella intermedia
SAA	Proteína amiloide
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
SPSS	Statistical package for the social sciences
TCMD	Tomografia computadorizada com múltiplos detectores
Td	Treponema denticola
Tf	Tannerella forsythus
Trig	Triglicérides
TNF-α	Fator de necrose tumoral
USP	Universidade de São Paulo
VCAM	Molécula de adesão vascular

VOP	Velocidade de onda de pulso
VOPcf	VOPcarotida – femural
VOPa	VOP aórtico
VOPb	VOPbraquial

LISTA DE ACRÔNIMOS

ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
CAPS	The Carotid Atherosclerosis Progression Study
MESA	Multi ethnic study of atherosclerosis
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group
USMEDPED	United States Make Early Diagnosis Prevent Early Death

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo de desenvolvimento das doenças periodontais induzidas por placa	18
Tabela A: Critérios do USMEDPED PROGRAM para diagnóstico de HF ..	37
Tabela 1: Médias e desvios padrões das variáveis laboratoriais e clínicas	52
Tabela 2: Análise da VOP e EIMc como variáveis contínuas	53
Tabela 3: Avaliação da inflamação gengival utilizando as 3 categorias	55
Tabela 4: Efeito da periodontite grave nos marcadores inflamatórios.....	56
Tabela 5: Espessura da camada médio-intimal da artéria carótida (EIMc) nas três categorias de doença periodontal (periodontite grave, inicial e sem periodontite)	57
Tabela 6: Espessura da camada médio-intimal da artéria carótida(EIMc) e VOP, conforme a presença ou ausência de periodontite grave	58

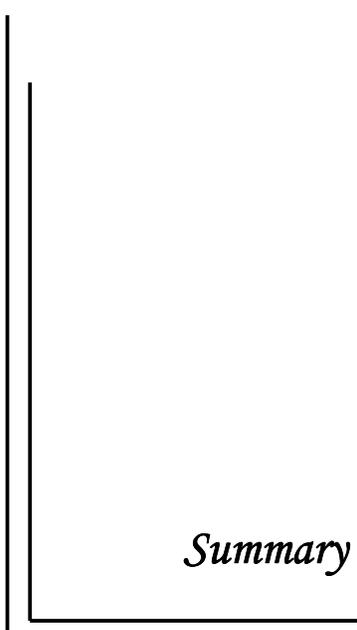


Resumo

Vieira CLZ. *Relação entre doenças periodontais e aterosclerose subclínica em indivíduos com hipercolesterolemia familiar* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 139p.

Introdução: A periodontite é uma doença inflamatória caracterizada clinicamente pela destruição dos tecidos de suporte dental. Apresenta etiologia multifatorial, sendo a principal causa o acúmulo de bactérias patogênicas na superfície dentária. A periodontite tem sido associada ao avanço da aterosclerose. Os indivíduos portadores da hipercolesterolemia familiar apresentam o desenvolvimento precoce da doença aterosclerótica devido à exposição crônica a níveis altos de colesterol total e LDL-colesterol. Não existem estudos que analisem a associação entre a infecção periodontal e aterosclerose subclínica nessa população. **Objetivo:** Este trabalho analisou a relação entre a aterosclerose, coronariana, carotídea e/ou aórtica, e a doença periodontal em indivíduos com hipercolesterolemia familiar e em controles presumidamente sem a doença. **Métodos:** Foram incluídos 82 indivíduos com diagnóstico de hipercolesterolemia familiar pelo critério do U.S. MEDPED e 31 indivíduos saudáveis como grupo controle. A calcificação arterial coronariana foi avaliada por tomografia computadorizada e a medida realizada pelo método de Agatston. O espessamento médio-intimal carotídeo e o diâmetro da artéria carótida comum direita foram determinados por ultrassom pulsátil tipo *echotracking*. A rigidez arterial foi medida por meio da velocidade das ondas de pulso. Todos os indivíduos responderam a um questionário estruturado e foram submetidos à avaliação periodontal. A sondagem periodontal dos dentes foi realizada em seis sítios por dente em cada paciente. Dados sobre inflamação gengival, presença de placa bacteriana, profundidade de sondagem, recessão gengival e perda de inserção clínica foram coletados. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student não pareado ou teste de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas, foram aplicados os testes de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. **Resultados:** Dos indivíduos do grupo controle, 32,3% apresentam quadro de periodontite grave, enquanto que no grupo caso, 64,1% apresentou esse quadro ($p = 0,001$). Nos grupos controle e caso, 19,4% contra 43,4% apresentam respectivamente mais que 15% de sítios com profundidade de sondagem $> 4\text{mm}$ ($p=0,02$). Na análise intragrupo os indivíduos com periodontite avançada apresentaram valores mais elevados de espessura médio-intimal ($p=0,04$), velocidade de onda de pulso ($p=0,04$), proteína C-reativa ($p=0,02$) e leucócitos séricos ($p=0,04$). Periodontite grave não foi associada com calcificação arterial coronariana. **Conclusões:** Periodontite grave, aterosclerose subclínica e elevados marcadores inflamatórios foram mais comumente observados nos indivíduos com hipercolesterolemia familiar.

Descritores: doenças periodontais, hipercolesterolemia, artérias carótidas/ultrasonografia, tomografia computadorizada por raios X, doença das coronárias/etiologia, fatores de risco.

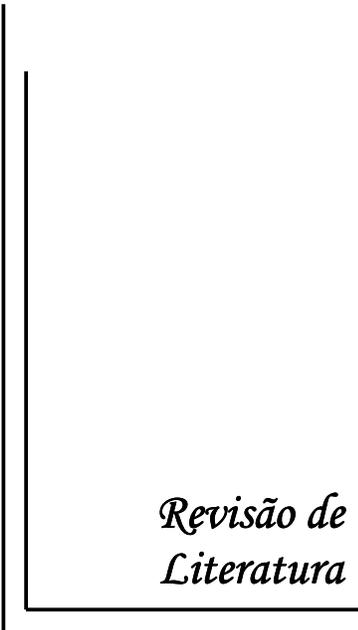


Summary

Vieira, CLZ. *Association between periodontitis and subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia individuals* [thesis]. “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 139p.

Introduction: Periodontitis is an inflammatory disease with consequent destruction of teeth supporting tissues. It has multifactorial etiology, and its main cause is accumulation of periodontal pathogens on the dental surface. Periodontitis has been associated with the advance of atherosclerosis. Familial hypercholesterolemia patients display premature development of atherosclerosis due to chronic exposure to high levels of total cholesterol and LDL-c. The association between subclinical atherosclerosis and periodontitis in this population has not been previously studied. **Objective:** This study analyzed the relation between coronary and/or carotid atherosclerosis and the periodontitis in patients with familial hypercholesterolemia. **Methods:** 82 individuals with familial hypercholesterolemia according to the U.S. MEDPED criteria (case group) and 31 healthy individuals (control group) were enrolled. Subclinical atherosclerosis was evaluated by three methods: coronary artery calcification, common carotid-artery intima and media thickness and the diameter of right common carotid artery, and arterial stiffness measured by aortic pulse wave velocity. All individuals answered a structured questionnaire and were submitted to a complete periodontal evaluation. Gingival inflammation, the presence of bacterial biofilm, probing depth, gingival recession and clinical attachment level were examined in six sites per tooth in each individual. Continuous variables were compared by Student t test or Mann-Whitney test. For categorical variables, Chi-square or Fisher exact test were applied. **Results:** In the control group, 32.3% showed advanced periodontitis, whereas in the case group, 64.1 % showed advanced periodontitis ($p=0,001$). In control and case groups, 19.4% versus 43.4% respectively showed more than 15 % of sites with probing depth > 4mm ($p=0,02$). Intra-group analysis revealed that both FH and healthy individuals showed positive association between advanced periodontitis and higher values of intima-media thickness ($p=0.04$), pulse wave velocity ($p=0.04$), C-reactive protein ($p=0.02$) and serum leukocytes ($p=0.04$). Advanced periodontitis was not associated with coronary artery calcification. **Conclusions:** Advanced periodontitis, subclinical atherosclerosis and elevated inflammatory markers were more frequently observed in FH individuals.

Descriptors: periodontal disease, hypercholesterolemia, carotid arteries/ ultrasonography, tomography X-ray computed, coronary disease/ etiology, risk factors



*Revisão de
Literatura*

I. REVISÃO DE LITERATURA

Durante décadas a comunidade médica atribuía ao acúmulo passivo de colesterol na parede arterial o desenvolvimento da aterosclerose. De acordo com esse conceito, a contínua deposição de lipídeos levaria à progressão da estenose e à obstrução completa da artéria. Entretanto, evidências mais recentes introduziram novos conceitos relacionados a mecanismos imunoinflamatórios que teriam efeito importante sobre a gênese e o desenvolvimento desta doença (LIBBY P ET AL, 2006).

Do ponto de vista epidemiológico, já são bem conhecidos os fatores de risco para a doença aterosclerótica (DAWBER TR ET AL, 1951; MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL RESEARCH GROUP - MRFIT, 1982). Hipercolesterolemia, hipertensão arterial, perfil genético, diabetes melito e tabagismo são amplamente aceitos como fatores de risco clássicos para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (DCV) que têm a aterosclerose como seu mecanismo principal. Entretanto, a contribuição desses fatores não pode responder pelo desenvolvimento da aterosclerose em todos pacientes. Um percentual significativo de pessoas não apresenta estes fatores e ainda assim desenvolve complicações graves como o infarto do miocárdio e o acidente vascular encefálico.

Por outro lado, diversos estudos têm sugerido a existência de uma relação entre o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas e processos infecciosos. Os principais mecanismos pelos quais as infecções podem contribuir para a aterosclerose são: (1) efeitos diretos de agentes infecciosos promovendo uma agressão ao endotélio vascular e contribuindo para o processo inflamatório, considerado atualmente como a base da formação da placa aterosclerótica; (2)

efeitos indiretos mediados pela expressão de mediadores inflamatórios locais e sistêmicos, capazes de alterar o metabolismo lipídico e estimular a liberação das proteínas de fase aguda no fígado, acelerando assim os processos ateroscleróticos preexistentes ou não (DANESH J ET AL, 1997; CHIU B, 1999; KOL A ET AL, 1999; ARMITAGE GC, 2000; MESSAL M ET AL, 2006).

I.I. Hipercolesterolemia Familiar

A hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HF) é uma doença de herança autossômica dominante, causada por mutações no receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). Tanto em homens como em mulheres, a HF causa um aumento significativo nos níveis de LDL-c (duas a três vezes maiores que o valor normal) desde a infância, promovendo o desenvolvimento precoce de DCV (WILLIAMS RR ET AL, 1993; MARKS ET AL, 2003; CIVEIRA F, 2004). Estima-se que 85% dos homens e 50% das mulheres irão sofrer eventos coronarianos antes dos 65 anos de idade caso não sejam tratados (CIVEIRA F, 2004).

Estima-se que a proporção de indivíduos heterozigóticos seja de 1:500 (MARKS ET AL, 2003; GOLDSTEIN ET AL, 1995) na maioria dos países e que existam 10.000.000 de pessoas portadoras de HF no mundo. O diagnóstico clínico principal da HF é feito quando há a presença de níveis de colesterol maiores que o percentil 95 da população e história familiar de dislipidemia e coronariopatia precoce (WILLIAMS ET AL, 1993). A detecção da mutação do receptor do LDL (LDLr) por técnicas de biologia molecular pode confirmar o diagnóstico.

Atualmente, há três métodos de diagnóstico clínico da HF. O *U.S. MED PED Program (Make Early Diagnosis Prevent Early Death)* utiliza critérios levando em

consideração o valor de LDL-c, histórico familiar e, quando necessário, testes genéticos para detectar mutações do receptor de LDL (WILLIAMS ET AL, 1993). A sensibilidade e especificidade, utilizando-se níveis de colesterol para o diagnóstico da HF, variam conforme a população envolvida. Estima-se que 2% de pacientes diagnosticados como portadores desta doença não eram HF (WILLIAMS ET AL, 1993).

O custo do diagnóstico genético para HF ainda é muito elevado. Além disso, a presença de mais de 900 mutações dificulta a detecção do defeito genético específico dos indivíduos (AUSTIN MA, 2004).

O método utilizado para diagnóstico nesse estudo é o *U.S. MED PED PROGRAM* (WILLIAMS ET AL, 1993), devido sua extrema praticidade, simplicidade e assertividade. A identificação de indivíduos com HF facilita a realização de tratamentos preventivos, permitindo o controle dos fatores de risco clássicos, assim como a investigação de outros fatores de risco que têm sido implicados recentemente também na aterogênese.

I. II. Aterosclerose em pacientes com HF

O comportamento clínico da aterosclerose nos pacientes com HF é variável, sendo que muitos indivíduos desenvolvem eventos clínicos tardiamente em sua vida. Dessa forma, a estratificação de risco é muito importante, dada seu papel no custo-benefício do manejo e tratamento destes pacientes.

A associação entre HF e DCV está bem estabelecida (SIMON BROOME REGISTER GROUP, 1999; MARKS D ET AL, 2003; AUSTIN MA ET AL, 2004). A presença de fatores de risco tradicionais nas DCV, tais como idade, diabetes,

fumo, hipertensão, atribui a esse grupo um agravamento da fisiopatologia da aterosclerose em portadores de HF quando comparados a população geral (CIVEIRA F, 2004). Estudos mostram, que além do LDL-c alto e do HDL-colesterol (HDL-c) baixo, característicos dessa população, triglicérides elevados, Lipoproteína(a) [Lp(a)] aumentada, hipertensão arterial, tabagismo e resistência insulínica têm o papel de acelerar o desenvolvimento da aterosclerose na HF (CIVEIRA F, 2004; HOPKINS ET AL, 2001).

BUJO ET AL (2004) observaram que fatores de risco como sexo masculino, a idade maior que 50 anos, o tabagismo, a hipertensão arterial, diabetes melito, concentrações de triglicérides >150 mg/dL e de HDL-c <40 mg/dL foram considerados fatores independentes para DAC em 641 indivíduos HF heterozigóticos.

MACEDO ET AL (2006) avaliaram os fatores de risco tradicionais para DCV em 110 pacientes HF heterozigóticos com doença arterial coronariana (DAC) manifesta e concluíram que o sexo masculino, o HDL-c baixo, a idade avançada e a presença de DAC precoce em irmãos foram marcadores de risco para DAC nesta população.

Entretanto, os fatores de risco clássicos contribuem com apenas 18,7% para ocorrência de DCV em pacientes HF (JANSEN ACM ET AL, 2004). Estudos têm demonstrado que a hipercolesterolemia familiar promove um estado inflamatório de baixa intensidade permanente no organismo e que indivíduos com HF apresentam elevados níveis de citocinas próinflamatórias e metaloproteinases (MMP), nas quais atuariam no desenvolvimento da lesão aterosclerótica e na instabilidade da placa de

ateroma (SCALIA R ET AL, 1998; STOKES ET AL, 2002; BEAUDEAUX JL ET AL, 2003; MESSAL M ET AL, 2006).

MESSAL ET AL (2006) compararam em pequenos grupos de pacientes não tratados HF homozigóticos, HF heterozigóticos e normolipidêmicos (controles), os níveis de MMP-9, MMP-3, inibidores de tecidos de metaloproteinases (TIMP-1), algumas citocinas próinflamatórias [TNF- α e interleucina 18 (IL-18)] e proteína C-reativa (PCR). Pacientes portadores de HF forma homozigótica e heterozigótica exibiram níveis mais elevados de PCR e IL-18 ($p<0,01$) quando comparados aos pacientes normolipidêmicos. Pacientes HF homozigóticos possuíam níveis elevados de MMP-9 e TIMP-1 ($p<0,05$) quando comparados com os controles.

PIRRO M ET AL (2004) avaliaram o perfil inflamatório e suas conseqüências sobre a rigidez arterial dos indivíduos com HF comparados com 25 normolipidêmicos controles. Os valores da PCR e velocidade da onda de pulso (VOP) da aorta em pacientes HF foram significativamente maiores que nos pacientes controles ($p<0,05$ para ambos). Em outra análise, os valores de PCR foram associados com o aumento da rigidez na aorta, independente dos outros tradicionais fatores de risco para DCV.

A própria manifestação clínica de lesões características à HF está associada a uma diferente resposta inflamatória desses pacientes. ARTIEDA ET AL (2005) pesquisaram o perfil da expressão genética relacionado à presença ou ausência de LDL oxidado (LDLox), intimamente ligada à formação de xantomas. A população HF com xantomas apresentou macrófagos com diferente resposta ao LDLox quando comparada ao grupo HF sem xantomas, mostrando um maior acúmulo de colesterol intracelular e um perfil diferente da expressão genética. Por outro lado, o estresse

inflamatório decorrente do excesso de colesterol associado a outros fatores de risco, como processos infecciosos poderiam agravar o desenvolvimento e progressão das DCV nesses indivíduos.

I.II.I. Detecção da Aterosclerose Subclínica em Pacientes com HF

A detecção subclínica da DCV é baseada na avaliação da isquemia do miocárdio feita por intermédio de testes de estresse, tais como eletrocardiograma, ecocardiograma, ou por meio de testes de imagens que demonstrem placas ateroscleróticas em coronárias e/ou cálcio coronariano (CAC) observado em tomografias computadorizadas de múltiplos cortes (CIVEIRA F, 2004). Outros testes feitos em diferentes locais são: ultrassonografia de carótidas para avaliar o espessamento da intima-media em carótidas (EIMc) e ultrassonografia da aorta para detecção de aneurismas.

Espessamento de Intima-Media em carótidas (EIMc)

A realização de ultrassonografia de carótidas para obter os valores do EIMc, índice tornozelo-braquial da pressão arterial sanguínea e a tomografia computadorizada para detecção de calcificação em coronárias (CAC) tem sido recomendados para detecção da aterosclerose subclínica em pacientes portadores de HF (CIVEIRA F, 2004). Os valores do EIMc são utilizados também pela *American Heart Association (AHA)* para avaliação do risco cardiovascular (SMITH ET AL, 2000) e pela diretriz Brasileira de prevenção de aterosclerose (SPÓSITO ET AL, 2007).

A medida do EIMc pode auxiliar no diagnóstico da aterosclerose precoce e ser utilizado como um marcador de risco. Entretanto, os protocolos que usam esse valor como preditivo para DCV ainda são heterogêneos quanto à seleção do segmento carotídeo utilizado, valores médios ou máximos do EIMc, medidas de um ou dois lados, embora a reprodutibilidade tenha melhorado consideravelmente nas últimas décadas. As populações também não são completamente definidas quanto à distribuição de idade, critérios de seleção e tempo de acompanhamento da população estudada (LORENZ ET AL, 2007).

Os estudos de O'LEARY ET AL (2002) e LORENZ ET AL (2007) enfatizam a necessidade de padronização da metodologia para coleta das medidas do EIMc. Em 2001 houve, pela primeira vez em anos, as primeiras tentativas para a realização de um consenso (TOUBOUL ET AL, 2006).

O consenso de Mannheim, referindo-se a existência de várias abordagens técnicas para medida do EIMc, sugere como forma de padronização a obtenção do EIMc realizada na artéria carótida comum (ACc) direita, em sua parede posterior. A imagem ultrassonográfica foi definida como duas linhas paralelas em imagem longitudinal, que consistem no limite anatômico da interface íntima-média e da média-adventícia. A placa representaria uma estrutura focal que invade o lúmen arterial em pelo menos 0,5 mm ou 50 % dos valores da EIMc ao redor, ou demonstram um espessamento da EIMc >1,5 mm (TOUBOUL ET AL, 2007).

Vários estudos epidemiológicos prospectivos utilizaram o EIMc como valor preditivo para DCV subclínica e clínica. O estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), realizado entre 1987 e 1989, observou durante 4 a 7 anos a relação entre valores do EIMc e a incidência de doença cardiovascular num grupo

assintomático de 7.289 mulheres e 5.552 homens com idades entre 45-64 anos. Foram avaliadas medidas bilaterais da ACc, da artéria carótida interna (ACI) e da bifurcação. Os indivíduos que possuíam EIMc >1mm mantiveram elevada associação com eventos relacionados a aterosclerose de forma independente a outros fatores de risco cardiovasculares. Concluíram que o EIMc é um preditor não-invasivo válido para futuros casos de DCV (CHAMBLESS LE ET AL, 1997).

O mesmo grupo publicou em 2000 um estudo que avaliou a associação entre EIMc e risco do primeiro infarto numa população de 7865 mulheres e 6349 homens com idades entre 45-64 anos sem histórico de acidente vascular periférico (AVC). Houve uma incidência de 90 casos em mulheres e 109 em homens. Após ajuste dos outros fatores de risco, foi observado que comparando valores máximos do EIM ($\geq 1\text{mm}$) com valores menores que 0,6mm o risco relativo foi de 8,5 para mulheres e 3,6 para homens (intervalo de confiança de 95%). O valor do EIMc é um preditor não-invasivo para incidência de futuros casos de AVC (CHAMBLESS LE ET AL, 2000).

O'LEARY ET AL (1999) realizaram um estudo semelhante observando a relação entre a incidência de eventos cardiovasculares e os valores do EIMc em uma população de 4.476 indivíduos, com idade de ≥ 65 anos, sem doença cardiovascular clinicamente manifestada durante 6,2 anos. O risco relativo para o infarto do miocárdio e AVC aumentou com o EIMc ($P < 0,001$). A associação entre eventos cardiovasculares e EIMc permaneceu significativa mesmo após o ajuste com os outros fatores de risco tradicionais.

O estudo prospectivo 'The Carotid Atherosclerosis Progression Study'(CAPS) avaliou em um grupo de 5.056 indivíduos a associação do EIMc com

a incidência de AVC, infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte. Após ajuste de idade, sexo, entre outros fatores de risco para doença vascular, o valor do EIMc foi significativo para incidência de IAM e representa uma medida independente para prever eventos vasculares futuros (LORENZ MW ET AL, 2006).

Alguns estudos observaram valores aumentados do EIMc em pacientes HF quando comparados a outros grupos (TONSTAD S ET AL, 1998; WITTEKOEK ME ET AL, 1999; TAIRA K ET AL, 2002; JUNYENT ET AL, 2006). Desta maneira, técnicas não-invasivas, como a ultrassonografia de carótidas, têm sido utilizadas para identificar e monitorar aterosclerose carotídea subclínica, possibilitando-nos observar sua relação alta correlação entre os eventos clínicos e laboratoriais, e boa reprodutibilidade.

Velocidade das Ondas de Pulso (VOP)

O aumento da rigidez da parede arterial (RA) é causa primária para doença cardiovascular e um dos principais fatores patofisiológicos da doença arterial. Em certas condições como idade, hipertensão, falência renal, as artérias se tornam menos elásticas. O aumento da rigidez arterial, por sua vez, promove um aumento da pressão sistólica, hipertrofia ventricular esquerda e redução da pressão diastólica.

A RA é obtida por intermédio da medida da velocidade da onda de pulso (VOP) de 2 sítios da árvore arterial, cujo valor está diretamente relacionado com o aumento do enrijecimento vascular. Duas técnicas são descritas para a medida da RA por meio da VOP, a primeira costuma ser mais utilizada medindo a VOP entre as artérias carótida e femoral (VOPcf ou VOP aórtico), também chamada de VOP aórtico.

Na segunda técnica, a medida é obtida entre a artéria braquial e a artéria do tornozelo; sua validação é discutível em portadores de doença periférica (O'ROURKE ET AL, 2007). O IMC pode influenciar a determinação da VOPcf, em razão da distância entre a carótida e a femoral ser medida sobre a superfície corpórea, podendo superestimar as medidas da VOP cf (VAN POPELE NM ET AL, 2001).

O Estudo Rotterdam (The Rotterdam Study) avaliou a rigidez arterial como preditora da DCV e AVC em uma população de 2.835 indivíduos aparentemente saudáveis. Foram realizadas medidas do distensibilidade carotídea e VOP na aorta, juntamente com avaliação dos fatores de risco para DCV. O risco de DCV cresceu com o aumento da VOP, após ajuste dos fatores sexo e idade, em indivíduos que tinham maiores valores da VOP ($p=0,02$). A relação entre distensibilidade carotídea com DCV e AVC foi menos consistente. Não foram encontradas relações entre VOP, idade e sexo (MATTACE-RASO F ET AL, 2006).

O mesmo estudo observou a relação entre rigidez na aorta e na carótida comum e aterosclerose em mais de 3000 indivíduos com idades entre 60 a 101 anos. Aterosclerose foi determinada por meio do EIMc, placas na carótida e aorta, e presença de doença arterial periférica. Os dados foram ajustados para idade, sexo, média da pressão arterial e frequência cardíaca. Tanto VOP da aorta como da carótida teve forte relação com EIMc, gravidade das placas das carótidas e aorta ($p=0,01$). Indivíduos com doença arterial periférica tiveram aumento significativo da rigidez da aorta ($p=0,001$) quando comparados com indivíduos sem doença. Essa população mostrou que a rigidez arterial está fortemente relacionada com aterosclerose em vários sítios da árvore vascular (VAN POPELE NM ET AL, 2001).

HANSEN TW ET AL (2006) estudaram em uma população de 1.678 dinamarqueses com idades entre 40-70 anos, ajustada para sexo, idade, IMC, fumo e ingestão de álcool, o valor prognóstico da VOP como índice referente à RA. VOP foi considerada uma medida preditiva para eventos cardiovasculares, mesmo após os participantes terem sido ajustados para colesterol, média de pressão arterial e diabetes mellitus.

A inflamação sistêmica também produz aumento da RA. VLACHOPOULOS C ET AL (2005) detectaram em 100 indivíduos saudáveis o aumento da VOP ($p<0,01$) como reflexo da RA aórtica após terem aplicado vacina de *Salmonella typhi*, que induziu o desenvolvimento de inflamação sistêmica. Os reflexos da onda (m/s) foram reduzidos significativamente ($p<0,01$) como resultado da vasodilatação periférica. Esses resultados foram associados com um aumento significativo dos marcadores inflamatórios, tais como a proteína C-reativa (PCR) ($p<0,001$), IL-6 e MMP-9 ($p<0,01$). Esses resultados complementam a teoria de que a inflamação sistêmica promove RA (YASMIN ET AL, 2004; AMAR R ET AL, 2003; MATTACE-RASO FU ET AL, 2004; OKAMURA T ET AL, 2004).

Na população de HF, CHENG HM ET AL (2007) criaram uma hipótese de que os níveis de colesterol aumentados poderiam desencadear inflamação vascular com subsequente contribuição na progressão do enrijecimento arterial e da aterosclerose em pacientes HF. Sendo assim, eles compararam em um grupo com 37 indivíduos HF e 17 controles saudáveis a relação entre fatores de risco tradicionais para DCV, PCR, EIMc e VOP na artéria braquial (VOPb). Em pacientes HF, os valores da VOPb e do EIMc foram mais altos em concomitância com elevados níveis de colesterol quando comparados aos controles. Similarmente, elevados valores da

PCR ($> 1,00 \text{ mgL}^{-1}$) estavam relacionados com o aumento da VOPb e EIMc. O efeito dos níveis de colesterol aumentados durante a vida foi obtido por meio de multiplicação da idade pelo colesterol total (Colesterol Years Score – CYS). O CYS e a PCR foram preditores independentes significativos para VOPb e EIMc no grupo de HF. Os níveis de colesterol aumentados e inflamação vascular não estavam somente relacionados com aterosclerose, como também contribuem para o enrijecimento arterial em pacientes HF.

Calcificação em Artéria Coronariana (CAC)

Calcificação é uma característica comum encontrada nas artérias coronarianas e geralmente está associada a longos períodos de doença aterosclerótica no vaso. Embora o cálcio esteja presente na placa aterosclerótica desde os primeiros estágios (STARY, 1990), nesse período não é possível sua identificação pelos métodos não-invasivos atuais. A maior relevância clínica desse fenômeno está em seu potencial de tornar a placa vulnerável e instável (EHARA S ET AL, 2006).

A introdução da tomografia computadorizada permitiu uma análise quantitativa desse cálcio coronariano, tornando-o um poderoso valor preditivo para eventos cardiovasculares em pacientes assintomáticos e sintomáticos (KEELAN PC ET AL, 2001; ARAD Y ET AL, 2000).

A CAC pode ser detectada por meio de tomografia de emissão de elétrons (EBT) (RAGGI, 2001) e também pela moderna tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) (GREENLAND ET AL, 2007; SCHROEDER ET AL, 2001). Alguns estudos relatam que a imagem fornecida pela TCMD possui maior qualidade e precisão na definição das placas de cálcio em relação ao EBT, devido a

TCMD permitir a aquisição simultânea de dezesseis ou sessenta e quatro cortes, 400ms de rotação do scanner e até 100ms de resolução temporal (GREENLAND ET AL, 2007; SCHROEDER ET AL, 2001).

Os escores de cálcio, fornecidos pela TCMD, são bons indicadores da presença e gravidade da lesão (JONES CM ET AL, 2006). Vários escores são utilizados para diagnóstico precoce de aterosclerose, embora o escore de Agatston (AGATSTON ET AL, 1990) seja o mais utilizado nos estudos sobre o assunto (BUDOFF ET AL, 2006). O escore de Agatston, em valores abaixo de 100, demonstra uma sensibilidade de 94% e especificidade de 95% para estenose de 50% ou mais, e uma sensibilidade de 95% e especificidade de 90% em casos de estenose acima de 50% (RAFF GL ET AL, 2005).

Estudos epidemiológicos mostram que CAC apresenta distribuição assimétrica, variando entre zero e algumas centenas de unidades Agatston (REILLY ET AL, 2004). Devido a essa característica, a CAC pode ser avaliada como uma variável categórica, em uma escala binária (presença versus ausência), ou como variável contínua, incluindo-se o logaritmo dos escores de cálcio na fórmula 'log (CAC+1)' (REILLY ET AL, 2004).

Os valores da CAC variam sua presença e intensidade conforme a idade e o sexo do indivíduo. O risco relativo elevado de eventos coronários associa-se a valores acima do percentil 75 para idade e sexo (GREENLAND ET AL, 2007). O Estudo Multi-Étnico da Aterosclerose (MESA) observou os fatores de risco que estavam relacionados com a calcificação em artérias coronárias em uma população com 5.756 indivíduos sem evidência de doença cardiovascular. A média da calcificação anual foi maior no grupo com idade mais avançada, sendo <5% em

indivíduos com < 50 anos e >12% em indivíduos com 80 anos. Os fatores de risco tradicionais (idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC)), etnia, diabetes melito, hipertensão, glicemia, colesterol e história de DCV na família) estiveram diretamente relacionados com o surgimento de novos casos e progressão da CAC. Diabetes melito teve uma forte relação com CAC em negros e hispânicos, e mais fraca em brancos e chineses (KRONMAL RA ET AL, 2007).

O mesmo estudo (MESA) estudou a relação da CAC num grupo de 5.347 indivíduos com história na família de doença cardiovascular precoce (HFDCP). A DCV no grupo com HFDCP esteve diretamente relacionada com a presença e progressão de CAC em todos os grupos étnicos, independente dos outros fatores de risco, como pressão, IMC, colesterol (NASIR K ET AL, 2007).

O projeto '*Prospective Army Coronary Calcium*' (PACC) avaliou a relação entre CAC e o desenvolvimento de DAC num grupo 2.000 participantes, com média de idade de 43 anos. A presença da CAC representou um aumento de 11,8 vezes no risco para DAC. Observaram que a presença de CAC teve um poder preditivo superior para DCV, quando comparado ao risco representado pela DAC precoce na família (TAYLOR ET AL, 2005).

A prevalência e gravidade de CAC apresentam-se aumentadas em indivíduos HF quando comparados ao grupo controle normolipidêmicos (DESCAMPS ET AL, 2003), sendo confirmado posteriormente em mulheres brasileiras (SANTOS RD ET AL, 2004).

I.III. Doença Periodontal

A porcentagem de doença periodontal (DP) na população dos países desenvolvidos e em desenvolvimento é alta (ALBANDAR JM ET AL, 1999; BAELUM V ET AL, 1988; PAPAPANOU PN ET AL, 1999; MORRIS AJ ET AL, 2001; ALBANDAR JM, 2002; CORBET ET AL, 2001; BAELUM V ET AL, 2003). No Sul do Brasil, um estudo observou que 79% da população com idade entre 30 e 103 anos apresentaram altos níveis de perda de inserção clínica (SUSIN ET AL, 2004). Estima-se que a doença periodontal seja a infecção crônica mais prevalente em humanos (SLADE GD ET AL, 1999).

As doenças periodontais induzidas por placa representam um conjunto de doenças inflamatórias crônicas que afetam os tecidos que suportam os dentes. Tradicionalmente, as doenças periodontais têm sido divididas em duas categorias, baseadas na ocorrência de perda de inserção dos tecidos: gengivite e periodontite (Committee of the American Academy of Periodontology (AAP), 2003) (FIGURA 1).

A gengivite é caracterizada pela presença de inflamação crônica na margem gengival. Clinicamente, manifesta-se como um tecido avermelhado, que apresenta edema, sangramento, mudança no contorno, perda de adaptação do tecido e aumento do fluido crevicular gengival (CIMASONI G ET AL, 1983; GREENSTEIN G ET AL, 1984).

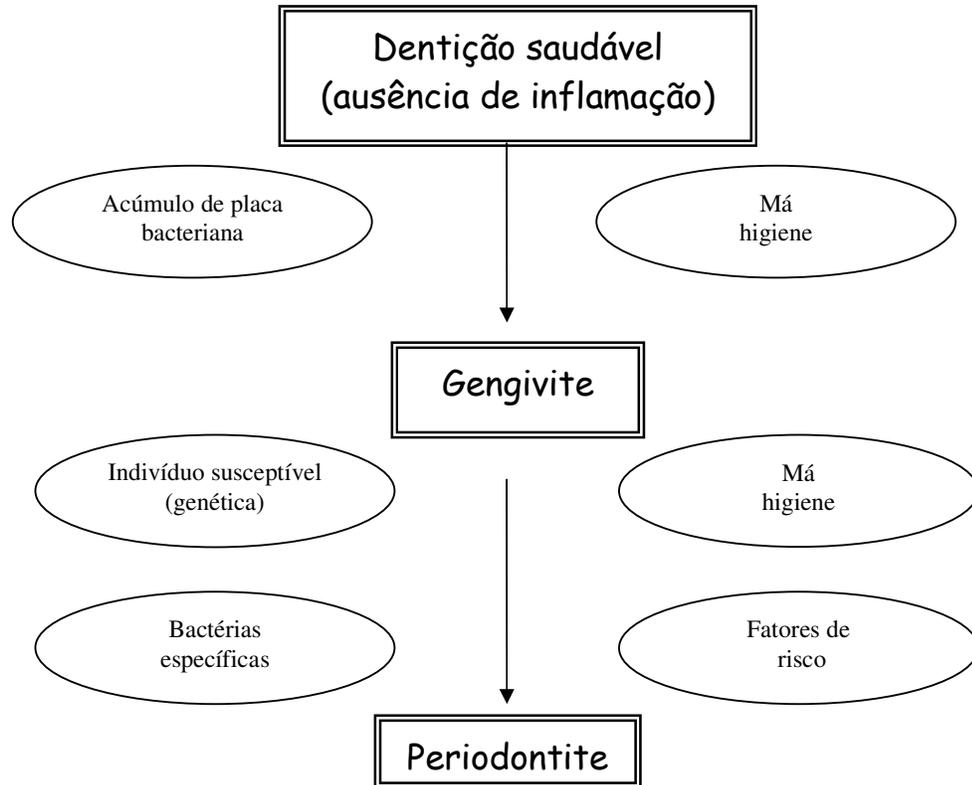
O desenvolvimento da gengivite requer a presença de placa bacteriana, que por sua vez induz o tecido gengival a mudanças patológicas direta e indiretamente (LÖE H ET AL, 1965; THEILADE E ET AL, 1966; PAGE R, 1986). A lesão inicial aparece como uma inflamação aguda caracterizada pela presença de um infiltrado de neutrófilos. São notadas alterações vasculares, mudanças nas células epiteliais e

degradação do colágeno. Esse estágio inicial ocorre baseado na atração quimiotática dos neutrófilos pelos componentes bacterianos e pelos efeitos vasodilatadores promovidos por produtos bacterianos (ATTSTRÖM R ET AL, 1970; HELLDEN L ET AL, 1973).

Nos próximos estágios, a lesão apresenta um aumento de linfócitos T e B, orientados pela ação de citocinas proinflamatórias que são responsáveis pelo recrutamento, diferenciação e crescimento de tipos celulares característicos do progresso crônico da lesão. Todo esse processo inflamatório resulta em destruição do colágeno e proliferação do epitélio juncional, sem atingir os tecidos de sustentação mais profundos (AAP, 1999).

A periodontite é clinicamente diferenciada da gengivite pela perda dos tecidos de inserção dos dentes devido à presença contínua da inflamação gengival (LISTGARTEN MA, 1986). Nesse estágio, ocorre a perda do ligamento periodontal que resulta em rompimento da inserção do dente ao cimento, bem como a reabsorção óssea. Embora haja muitas similaridades entre a inflamação da gengivite e da periodontite, não se sabe ainda o que leva os tecidos periodontais a desenvolver essa maior destruição. Dados clínicos revelam que esse mecanismo poderia operar de formas diferentes entre os pacientes, entre os sítios da doença ou entre os períodos (AAP, 1999).

Figura 1: Modelo de desenvolvimento das doenças periodontais induzidas por placa



A principal etiologia que desencadeia o início e progresso da doença periodontal é a colonização por tipos específicos de bactérias na superfície dentária. Mais de 300 espécies de microrganismos têm sido isoladas nas bolsas periodontais, embora apenas uma pequena porcentagem desse número possua fatores de virulência (constituintes bacterianos e metabólitos) e concentração suficientes para atuarem como agentes etiológicos. Os periodontopatógenos mais virulentos podem contribuir de três maneiras para progressão da doença: capacidade de colonizar, de driblar a ação do sistema de defesa do hospedeiro e de produzir substâncias que podem diretamente estimular a resposta destrutiva (AAP, 1999).

A ação patológica direta das bactérias e de seus produtos no periodonto é significativa durante os estágios iniciais da doença. Análise de amostras de placa de pacientes com inflamação gengival grave revela uma sucessão de espécies bacterianas que promovem um aumento da capacidade de induzir respostas inflamatórias. Algumas espécies de bactérias podem também produzir enzimas (protease, colagenase, fibrinolissina, fosfolipase-A) que degradam os tecidos das camadas superficiais do periodonto (AAP, 1999). Além disso, certos componentes bacterianos, como os lipopolissacarídeos (LPS), são capazes de produzir reabsorção óssea *in vitro* (HAUSMANN E ET AL, 1970).

O aumento da destruição tecidual nas lesões periodontais é o resultado da ação indireta das bactérias. Os tecidos do hospedeiro promovem ativação de leucócitos (polimorfonucleares – PMNs), monócitos, linfócitos, fibroblastos, entre outras células, que em conjunto com os componentes bacterianos (LPS) estimulam a produção de citocinas e mediadores inflamatórios, incluindo as prostaglandinas E₂ (PGE₂) (AAP, 1999).

Por sua vez, as citocinas e os mediadores inflamatórios promovem a liberação das enzimas teciduais, recruta células inflamatórias, facilita a degranulação dos PMNs, aumenta a síntese das MMP, inibem a síntese de colágeno e ativam os linfócitos B e T (OFFENBACHER S, 1996; BIRKEDAL-HANSEN H, 1993; IACOPINO AM ET AL, 2000). As citocinas e mediadores inflamatórios mais encontrados na periodontite são: IL-1 β , principalmente, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e PGE₂ (AAP, 1999). TNF- α é o principal marcador para apoptose celular, reabsorção óssea, secreção de MMP, expressão da molécula de adesão intercelular (ICAM) e produção da IL-6. IL-6 estimula a formação de osteoclastos, e conseqüentemente a

reabsorção óssea, e facilita a diferenciação da célula T (IACOPINO AM ET AL, 2000).

Nesse processo atuam também as proteínas “heat shock” das *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*Aa*), no qual apresentam-se em grandes quantidades nos leitos periodontais, promovendo um aumento da quantidade de anticorpos para as proteínas HSP-60, anticorpos anti-HSP-60 e células T reativas as HSP-60 (TABETA K ET AL, 2000; UEKI K ET AL, 2002; YAMAZAKI K ET AL, 2002). A microbiota subgingival apresenta predominantemente bactérias gram-negativas anaeróbias ou facultativas nas quais estão associadas às formas graves da doença periodontal, entre elas estão as *Pg*, *Aa*, *Tanarella forsythus* (*Tf*), *Treponema denticola* (*Td*) e *Prevotella intermedia* (*Pi*) (HAFFAJEE AD ET AL, 1992; SOCRANSKY ET AL, 1998; LOPEZ NJ ET AL, 2000; TAN KS ET AL, 2001; TRAN SD; 2001; SOCRANSKY ET AL, 2002).

Recentemente tem surgido um grande interesse pelos efeitos sistêmicos produzidos pela ação das citocinas proinflamatórias e exposição crônica de bactérias da periodontite (IACOPINO AM, 2000; MUSTAPHA IZ ET AL, 2007). Neste estudo não foram avaliados os efeitos dos mediadores inflamatórios da doença periodontal na aterosclerose subclínica. Foi avaliado, entretanto, o resultado dessa exposição, analisando a ligação entre as medidas dos exames de imagens não-invasivos do processo aterosclerótico e a prevalência e gravidade da doença periodontal.

I.IV. Doença Periodontal e Aterosclerose

A inflamação é o componente mais presente na aterosclerose em todas as suas fases (SPAGNOLI LG ET AL, 2007) e a agressão endotelial o evento fisiopatológico mais relevante (ROSS R, 1999). A agressão no endotélio reduz o óxido nítrico (NO), que está associado com um aumento da expressão dos fatores protrombóticos, moléculas de adesão pró-inflamatórias, citocinas e fatores quimiotáticos (SPAGNOLI LG ET AL, 2007).

As citocinas pró-inflamatórias podem reduzir a ação do NO, aumentando a expressão das moléculas de adesão vascular 1 (VCAM-1). O primeiro passo da invasão na parede vascular é representado pela ligação das VCAM-1 com os monócitos e os linfócitos ao endotélio. Outros efeitos da redução do NO são: a inibição da adesão dos leucócitos, o recrutamento de monócitos e aumento do tônus vascular.

O endotélio que apresenta disfunção expressa P-selectina (a qual estimula a trombina) e a E-selectina (a qual tem sua síntese induzida pela IL-1 ou TNF- α). A expressão de moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1), pelos macrófagos e endotélio, e da VCAM-1 pelas células endoteliais é induzida por citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1, TNF- α e interferon γ (IFN- γ). As células endoteliais também produzem IL-6, que amplia a cascata inflamatória, estimulando a produção de PCR. A produção da PCR pode ser maior na presença das citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α . A lesão no endotélio permite a passagem de lipídeos para o espaço subendotelial, dando início ao processo aterosclerótico (SPAGNOLI LG ET AL, 2007).

A aterosclerose e as doenças periodontais são as condições inflamatórias mais comuns da humanidade. As infecções crônicas a que o organismo é submetido ao longo da vida, como no caso da doença periodontal, têm sido postuladas como eventos inflamatórios que perpetuam o processo aterosclerótico (PAQUETTE DW ET AL, 2007).

O aprofundamento do sulco gengival, que ocorre durante o curso da doença, é simultaneamente acompanhado por proliferações bacterianas, que resultam em camadas de células bacterianas que atingem, em uma única bolsa periodontal patológica, a proporção de 10^9 ou 10^{10} bactérias por 1mm^3 de placa dental. O epitélio ulcerado que reveste as bolsas periodontais representa uma porta através da qual os LPS e outras estruturas de origem bacteriana desafiam o sistema imunológico e desencadeiam uma resposta local e sistêmica no hospedeiro. Foi demonstrado que várias espécies bacterianas periodontais possuem a capacidade de invadir os tecidos (LINDHE ET AL, 2005).

Na literatura são descritos quatro caminhos específicos relatados para explicar a ligação entre as infecções periodontais e o risco de doença cardiovascular (PAQUETTE DW ET AL, 2007):

- 1) Ação direta das bactérias sobre as plaquetas
- 2) Resposta autoimune (HSP-60)
- 3) Invasão das bactérias nas células endoteliais e macrófagos
- 4) Efeito das citocinas e mediadores inflamatórios nos leitos vasculares e no fígado, ativando a resposta de fase aguda.

Com relação ao primeiro caminho, há reconhecidamente duas bactérias, *Pg* e *Streptococcus sanguis* (*Ss*), que induzem agregação plaquetária *in vitro* e *in vivo*, às

quais pensa-se esteja associada à formação do trombo (HERZBERG ME ET AL, 1996; HERZBERG ME ET AL, 1998).

No segundo, mecanismo autoimune produzido por anticorpos que atuam nas proteínas Heat-shock (proteína-60 de ‘choque-térmico’) das bactérias periodontais e do humano tem sido identificado (TABETA K ET AL, 2000; UEKI K ET AL, 2002; YAMAZAKI K ET AL, 2002). Alguns microorganismos periodontais contêm proteínas que desencadeiam uma reação imunológica cruzada com constituintes do endotélio, como é o caso da HSP-60. Esta proteína, produzida pelo *Tf*, *Aa* e pela *Pg*, tem 60% de homologia na sua estrutura molecular com as proteínas de ‘choque-térmico’ dos mamíferos (YAMAZAKI K ET AL, 2002). Anticorpos contra HSP estão presentes em grandes quantidades em pacientes com aterosclerose, identificados no endotélio, nas células musculares lisas em ateromas e na íntima (RIDKER PM ET AL, 1997).

Outro efeito da invasão da *Pg* em ateromas seria sua atuação na indução da síntese e liberação de MMPs, principalmente a MMP-9 dos macrófagos, nas células endoteliais, implicando na instabilidade e ruptura da placa (SHAH PK ET AL, 2000; KURAMITSU HK ET AL, 2001). A sobrevivência intracelular da *Pg* diminui após 8 horas à sua invasão nas células endoteliais e sua proteólise poderia contribuir diretamente com a lise e ruptura das placas (DORN BR ET AL, 2001; KURAMITSU HK ET AL, 2001).

Referente ao terceiro mecanismo de ação da DP no desenvolvimento da DCV, DESHPANDE ET AL observaram, em um estudo *in vitro*, que a *Pg* pode invadir e proliferar dentro das células endoteliais vasculares (DESHPANDE RG ET

AL, 1998). GIACONA MB ET AL (2004) observaram que macrófagos fagocitavam *Pg* e transformaram-se em células espumosas na presença da LDL-c *in vitro*.

Estudos experimentais em camundongos ApoE-deficiente infectados por *Pg* avaliaram o efeito dessa infecção no desenvolvimento de placas ateroscleróticas e observaram que além de agir em sua formação, as infecções crônicas por *Pg* levam a calcificação da placa (DORN BR ET AL, 2001; UEKI K ET AL, 2002; YAMAZAKI K ET AL, 2002).

DESVARIEUX M ET AL (2005) investigaram a relação entre microbiota periodontal e aterosclerose subclínica de 657 indivíduos sem histórico de AVC ou infarto do miocárdio. Foram obtidas 4.561 amostras de placa subgingival (7 amostras por indivíduo) com detecção para 11 tipos de bactérias periodontais. Os valores do EIMc foram avaliados em três grupos: (1) Todas bactérias (periodontais e não periodontais) presentes, (2) Bactérias periodontais presentes e (3) Relativa predominância de outras bactérias associadas a DP. Após ajuste dos outros fatores de risco, valores do EIMc relativos ao segundo grupo foram de 0,84; 0,86 e 0,87mm ($p=0,002$), demonstrando a relação direta entre a microbiota da DP e aterosclerose subclínica. Essa relação foi independente dos valores da PCR. HARASZTHY VI ET AL (2000) confirmaram a presença de periodontopatógenos em ateromas.

O quarto processo é verificado analisando dos efeitos indiretos da DP por meio de suas citocinas e mediadores inflamatórios. Pacientes com extensa doença periodontal possuem níveis elevados de PCR quando comparados a pacientes sem a doença (SLADE GD ET AL, 2000; NOACK S B ET AL, 2001; D'AIUTO F ET AL, 2004; SALZBERG TN ET AL, 2006). A PCR é liberada pelo fígado e representa um sinalizador não-específico de infecções e agressões no organismo.

Alguns estudos relacionaram a presença de níveis elevados de PCR como um importante marcador para DCV (RIDKER PM ET AL, 1997; RIDKER PM ET AL, 1998).

WU ET AL (2001) encontraram associação entre os níveis de PCR e de fibrinogênio do plasma com má saúde periodontal. SALZBERG ET AL (2006) compararam os níveis de PCR em 93 indivíduos com periodontite grave generalizada, 97 com periodontite grave localizada e 91 indivíduos saudáveis. Os três grupos apresentaram diferenças significantes entre eles ($p < 0.0001$). Os dois grupos com periodontite grave apresentaram níveis significativamente mais elevados de PCR quando comparados ao grupo controle; e quando comparados entre eles, o grupo com periodontite grave generalizada apresentou níveis mais altos do que o grupo com periodontite grave localizada.

GLURICH ET AL (2002) compararam os níveis de proteínas de fase aguda em 80 pacientes que manifestavam DCV e/ou DP ou nenhuma dessas. Os níveis de PCR, proteína amilóide A (SAA) e α_1 - ácido glicoprotéico (AAG) foram significativamente mais altos no grupo que combinava as duas doenças. Os níveis elevados de PCR foram encontrados em 75% dos pacientes com as duas doenças, 45% dos pacientes com apenas DCV e 33% dos pacientes com DP comparado ao grupo com níveis normais. Foi verificado também que havia valores estatisticamente mais altos de SAA em 94% dos pacientes com as duas doenças, 67% dos pacientes com DCV, 63% dos pacientes com DP. Níveis de AAG foram mais altos em pacientes com DCV e DP do que em pacientes sem nenhuma das doenças.

BECK JD ET AL (2001) observaram os efeitos da DP na aterosclerose subclínica em um grupo de 6.017 indivíduos, com idades entre 52 e 75 anos, obtidos

do estudo ARIC de 1996-1998. Após ajuste dos fatores idade, sexo, diabetes, LDL-c, HDL-c, triglicérides, hipertensão, tabagismo, raça e educação, foi constatada a associação entre valores de EIMc ≥ 1 mm e periodontite grave e moderada quando comparados ao grupo sem DP. Esse foi o primeiro resultado descrito na literatura sobre o assunto, indicando que a DP pode colaborar com a patogênese da formação do ateroma, bem como eventos cardiovasculares.

Seguindo essa mesma linha, SÖDER PO ET AL (2005) compararam em 82 indivíduos com DP e 31 controles sem a doença o desenvolvimento de aterosclerose precoce. Foram calculadas medidas de EIMc e a área do EIM acrescido diâmetro do lúmen (EIMd). Os valores médios do EIMc e EIMd foram significativamente mais altos em indivíduos com DP comparados com os controles em ambos os lados, direito ($p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente) e esquerdo ($p < 0,001$ para ambas variáveis). Quando as médias das medidas bilaterais foram testadas com as outras variáveis, a DP apresentou-se como o principal preditor independente do EIMd [razão de chances (RC): 5,20; $p = 0,003$] e EIMc (RC: 4,64; $p = 0,004$) na carótida comum. Esses resultados confirmaram a associação da DP com o desenvolvimento de lesões precoces da aterosclerose.

I.V. Doença Periodontal versus Metabolismo Lipídico

A exposição sistêmica a infecções pode resultar na liberação de citocinas inflamatórias, como a IL-1 β e TNF- α , que alteram o metabolismo lipídico, promovem a hiperlipidemia, a hipertrigliceremia e a oxidação de lipídeos (FEINGOLD KR ET AL, 1992; IACOPINO AM ET AL, 2000). Processos infecciosos promovem um aumento nos níveis de LDL-c e acúmulo de oxLDL nos

leitos ateroscleróticos (PUSSINEN PJ ET AL, 2004; KATZ J ET AL, 2001; KATZ ET AL, 2002). Os macrófagos, quando estimulados por componentes bacterianos e citocinas inflamatórias presentes na corrente sanguínea, acumulam excesso de colesterol na intima arterial através da expressão de seus receptores 'scavenger'. Com isso, há um acúmulo de colesterol oxidado intracelular (células espumosas), aumento da expressão das moléculas de adesão e citocinas de inflamação, aumento da migração e proliferação das células musculares lisas (PUSSINEN PJ ET AL, 2004).

Altos níveis de triglicérides e colesterol total têm sido encontrados em indivíduos com periodontite em comparação com saudáveis. Isso sugere que infecções orais, como a periodontite, podem atuar não apenas no metabolismo lipídico, elevando os níveis de colesterol livre e LDL-c, como também pode potencializar os fatores de risco clássicos para aterosclerose.

Alguns estudos têm demonstrado que a periodontite promove alteração na distribuição de lipoproteínas e na composição de subclasses, resultando na redução dos níveis de HDL-c. O HDL-c promove ação antiaterogênica, neutralizando LPS na circulação sanguínea e inibindo a oxidação do LDL-c. O aumento do catabolismo do HDL-c ocorrido nas infecções pode ser uma das causas de sua redução (PUSSINEN PJ ET AL, 2004).

KURAMITSU ET AL (2001) demonstraram que a ação da *Pg 381* na atividade das enzimas NADH/NADPH oxidase em células endoteliais, promovendo a oxidação e o aumento dos níveis de LDLox nos sítios ateroscleróticos. Esse acúmulo de LDLox resulta em uma exacerbação da resposta inflamatória vascular e conseqüente progressão da lesão.

KATZ ET AL (2001) compararam 1.094 indivíduos com doença periodontal com 943 controles sem a doença e encontraram uma associação entre doença cardiovascular, hipercolesterolemia e doença periodontal. Em 2002, avaliando uma coorte de 10.590 indivíduos, os mesmos autores constataram que a presença de sítios periodontais estava diretamente relacionada ao colesterol total e ao LDL-c nos homens. Não foi encontrada a mesma associação nas mulheres. No estudo ARIC, BECK ET AL (2001) confirmaram esses resultados em um estudo aonde a quantidade de LDL-c foi significativamente mais alta em pacientes com periodontite moderada e grave.

PUSSINEN ET AL (2004) estudaram o efeito do tratamento periodontal na atividade antiaterogênica e dosagem do HDL em 30 pacientes com periodontite. Após o tratamento, a atividade da proteína fosfolipídica foi 6,2% menor ($p<0,05$) e a concentração de HDL aumentou 10,7% ($p<0,001$). A média da razão HDL₂ / HDL₃ aumentou de $2,16\pm 0,87$ para $3,56\pm 0,48$ ($p<0,05$). Esse aumento foi atribuído especificamente a um aumento de 13,3% e 30,6% ($p<0,05$) das partículas de subclasses 2_{b1} e 2_a do HDL, respectivamente. O HDL_{2a} tem sido proposto ser mais protetor que o total HDL ou HDL₃. Neste mesmo trabalho, foi observada uma diminuição de $1,34\pm 0,81$ mg/l para $0,62\pm 0,33$ mg/l da PCR para Aa e a redução da concentração de SAA de 7.42 ± 2.37 mg/l para 5.92 ± 2.42 mg/l. A presença de sítios periodontais com supuração foi associada a um aumento da concentração do SAA, que reduz a ação antiaterogênica do HDL, contribuindo para o desenvolvimento das lesões ateroscleróticas.

BRODALA ET AL (2005) comprovaram a atuação da DP como fator de risco para aterosclerose independente dos níveis de colesterol. Eles estudaram o

efeito da bacteremia induzida de *Pg* na aterosclerose em aorta e coronárias em 36 porcos divididos em normolipidêmicos e hipercolesterolêmicos. Observaram que houve o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas tanto em aorta com nas coronárias independente da quantidade de colesterol. Por todas essas razões, esse estudo avaliou os efeitos da doença periodontal no desenvolvimento da aterogênese subclínica numa população com HF. Embora esse seja grupo que possui fatores de riscos clássicos evidentes na etiologia da DAC, a descoberta de novos modelos pode justificar a existência dos diversos quadros clínicos referentes ao desenvolvimento, progressão e extensão da aterosclerose nessa população.

Por outro lado, altos níveis de colesterol têm sido associados com o aumento de mediadores inflamatórios levando a um aumento da intensidade e dos efeitos da DP. Pacientes com periodontite e alteração no metabolismo lipídico tem profundidade de bolsa periodontal aumentada quando comparados a pacientes com periodontite, mas sem alteração nos níveis de colesterol (NOACK B ET AL, 2000).

Seguindo essa linha, CUTLER CW ET AL (1999) estudaram a associação entre periodontite, exposição sistêmica a *Pg* e hiperlipidemia. Amostras de soro de anticorpos de *Pg*, triglicérides e colesterol foram avaliados de 26 adultos com periodontite e 25 controles saudáveis. A presença da periodontite foi significativamente associada com idade (RC=3,5, $p=0,04$) e níveis elevados de triglicérides (RC=8,6, $p=0,0009$). Os leucócitos do soro de 6 indivíduos saudáveis promoveram um modesto aumento nos níveis de IL- β após terem sido estimulados por LPS de *Pg*, entretanto quando associados aos triglicérides, houve um aumento significativo da secreção de IL- β (de 7 para 150%). Não houve alteração da produção de IL- β quando associados apenas com o triglicérides.

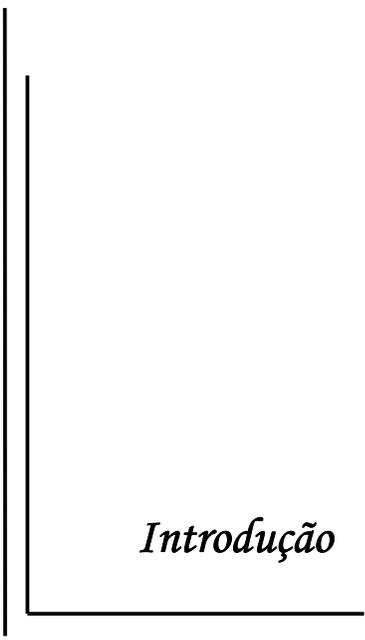
TOMOFUJI ET AL (2005) observaram em ratos que dietas ricas em colesterol atuam na proliferação e exacerbação da atividade celular do epitélio juncional promovida inicialmente pela ação dos lipopolissacarídeos e proteases das bactérias periodontais. Esses resultados sugeriram que o colesterol em altos níveis pode acentuar e ser um fator de risco para DP em ratos.

Em 2006, o mesmo grupo de pesquisadores publicou outro artigo no qual foi avaliada a associação entre dieta rica em colesterol (DRC) e progressão da periodontite em ratos. Foi observado que quando associados houve um aumento significativo nos níveis de IL- β e TNF- α nos tecidos periodontais ($p < 0,05$ para ambos). O estresse oxidativo ocorrido nos tecidos durante a infecção estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias. Esse fato, associado a dietas ricas em colesterol, potencializou a produção dessas citocinas. IL- β e TNF- α podem diretamente estimular a destruição dos tecidos conectivos, causando perda óssea nos tecidos periodontais. A associação desses fatores pode resultar num agravamento da DP quando comparados a grupos com apenas um ou nenhum fator.

Mais uma vez, a doença periodontal parece possuir relação bidirecional com mais um fator de risco relacionado com a DCV, a hiperlipidemia. De fato, a doença periodontal apresenta em sua etiologia fatores de risco semelhantes aos da doença aterosclerótica, tais como tabagismo, diabetes, idade, sexo, e doenças infecciosas sistêmicas, como a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

A hipercolesterolemia familiar reconhecidamente apresenta níveis altos de colesterol relacionados com alterações genéticas. A relação bidirecional entre a presença da doença periodontal e alteração do perfil lipídico poderia potencializar a resposta inflamatória e produção de proteínas de fase aguda no fígado, o que

interferiria nos níveis de colesterol e aumentaria o acúmulo de colesterol oxidado na íntima-média. Tais fenômenos poderiam agir sinergicamente com os processos inflamatórios nos leitos ateroscleróticos. Além disso, indivíduos que apresentem concomitantemente os dois fatores, hipercolesterolemia e periodontite, podem apresentar piores quadros da DP.



Introdução

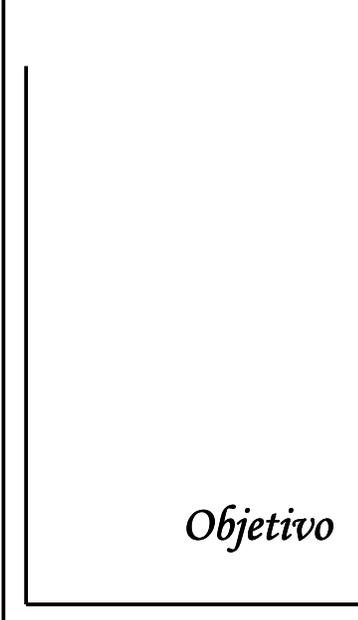
1. INTRODUÇÃO

A prevalência das doenças periodontais é alta no mundo. Nos Estados Unidos, um estudo relatou que 82% dos adolescentes e 75% dos adultos apresentaram gengivite e que 35% dos indivíduos com idade ≥ 30 anos apresentam periodontite (ALBANDAR JM ET AL, 1999; ALBANDAR JM, 2002). No Brasil, embora não haja estudos representativos de toda a população, o estudo de SUSIN C ET AL (2004) no Sul demonstrou alta prevalência de indivíduos com periodontite entre 30 e 103 anos de idade.

A gengivite é uma inflamação crônica do tecido gengival que se manifesta clinicamente com alterações na cor, formato e consistência da gengiva. A presença da gengivite por longos ou curtos períodos leva, dependendo da resposta imunoinflamatória do indivíduo, ao desenvolvimento da periodontite. Na periodontite ocorre perda dos tecidos periodontais mais profundos, como tecido ósseo. A gengivite geralmente acompanha quadros de periodontite, caracterizando a lesão como ativa.

As doenças periodontais representam um modelo de inflamação crônica de baixa intensidade e por isso têm sido amplamente associadas com o desenvolvimento e progressão da doença aterosclerótica. De fato, diversos estudos têm demonstrado os efeitos aterogênicos promovidos pelas infecções.

Embora haja estudos que analisaram a relação entre DP e doença arterial coronariana e carotídea clínica e subclínica, nenhum deles investigou esta relação em indivíduos portadores de hipercolesterolemia familiar, doença na qual a doença aterosclerótica se manifesta de maneira mais precoce, intensa e agressiva.



Objetivo

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi investigar a prevalência das doenças periodontais e sua relação com a aterosclerose subclínica (coronariana e carotídea) em indivíduos com Hipercolesterolemia Familiar e compará-las com indivíduos/controles presumidamente sem a doença aterosclerótica.



Métodos

3. MÉTODOS

3.1. População

O grupo de indivíduos estudados originou-se do ambulatório da *Unidade Clínica de Lípidos* do Instituto do Coração (InCor), no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Foram escolhidos indivíduos portadores de hipercolesterolemia familiar sem manifestação clínica da aterosclerose (sem história de eventos cardiovasculares e teste ergométrico ou outro teste provocativo de isquemia miocárdica negativo) que preenchessem os critérios de inclusão e não-inclusão abaixo discriminados. Como grupo controle foram escolhidos 30 indivíduos saudáveis, sem histórico de eventos cardiovasculares e sem fatores de risco clássicos para DCV à exceção de tabagismo.

3.1.1. Critérios de inclusão

3.1.1.1. Hipercolesterolemia Familiar

Os pacientes com HF deveriam ter os critérios de diagnóstico para HF segundo o US MED PED (WILLIAMS ET AL, 1993) (TABELA A) :

TABELA A: CRITÉRIOS DO U.S. MEDPED PROGRAM PARA DIAGNÓSTICO DE HF

Idade (ano)	Grau de relação com parente HF			População geral	“100%” Probabilidade
	Primeiro	Segundo	Terceiro		
<20	220(150)	230(165)	240(170)	270(200)	240
20-29	240(170)	250(180)	260(185)	290(220)	260
30-39	270(190)	280(200)	290(210)	340(240)	280
≥40	290(205)	300(215)	310(225)	360(260)	300

Legenda: pontos de corte de CT e LDL-C em mg/dl (em parênteses) (WILLIAMS ET AL, 1993).

3.1.1.2. Grupo controle

A seleção do grupo controle foi feita com objetivo de obter um grupo saudável, relativamente homogêneo e que não apresentassem os fatores de risco clássicos para DCV, como níveis altos de colesterol e hipertensão. Não foram excluídos indivíduos tabagistas em função da dificuldade de inclusão de indivíduos no estudo. Os indivíduos desse grupo foram pareados com o grupo de indivíduos com HF por sexo e idade.

3.1.2. Critérios de não inclusão

3.1.2.1. Hipercolesterolemia Familiar

- Hiper ou hipotireoidismo não controlados.
- Insuficiência cardíaca congestiva em grau avançado (classe funcional grau III e IV).
- Gravidez.
- Neoplasia.
- Doenças renais (creatinina > 1,5mg/dL).
- Distúrbios do cálcio.
- Alergia a contraste iodado.
- Mulheres em idade reprodutiva sem uso de métodos anticoncepcionais.
- Diabetes Melito.
- Uso atual de antibióticos ou anti-inflamatórios.

3.1.2.2. Grupo Controle

- Hiper ou hipotireoidismo não controlados.
- Hipertensão arterial.
- Gravidez.
- Neoplasias.
- Doenças renais (creatinina > 1,5mg/dL).
- Distúrbios do cálcio.
- Alergia a contraste iodado.
- Mulheres em idade reprodutiva sem uso de métodos anticoncepcionais.
- Diabetes Melito.
- Níveis de colesterol total acima dos valores adotados segundos critérios do U.S. MEDPED para população geral.
- Uso atual de antibióticos ou anti-inflamatórios.

3.2. METODOLOGIA

O presente estudo é classificado como observacional e transversal. Por estar inserido num projeto temático, as coletas dos dados referentes à parte laboratorial e à aterosclerose subclínica foram obtidas no estudo “*Avaliação da Aterosclerose subclínica coronariana e carotídea em portadores de Hipercolesterolemia Familiar*” realizado pelo Dr. Lilton R. C. Martinez (MARTINEZ LRC ET AL, 2008) e pelo aluno de pós-graduação Marcio H. Miname. O presente estudo é resultado de uma colaboração interdisciplinar (cirurgião-dentista e médico) dentro do programa de Pós-graduação do Instituto do Coração - HCFMUSP. A avaliação odontológica,

exclusiva do presente estudo, foi feita por um único examinador treinado que utilizou um questionário estruturado (Apêndice 1).

3.2.1. Aspectos Éticos

O projeto que fundamenta este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CapPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Protocolo número 0519-07, realizada no dia três de outubro de 2007. Todos os participantes foram orientados quanto aos objetivos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido formulado segundo normas da resolução número 196/96, do *Conselho Nacional de Saúde*. (Apêndice 2)

3.2.2. Procedimentos

Para a análise laboratorial do sangue venoso, os pacientes HF e controles foram submetidos a um jejum de doze horas. O uso de estatinas foi suspenso por seis semanas nos pacientes com HF que faziam uso prévio. Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório Central do HCFMUSP.

As variáveis clínicas foram obtidas conforme os seguintes parâmetros:

- IMC: O índice de massa corpórea foi calculado pela fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso corpóreo (em kilograma)}}{\text{Estatura (em metros)}^2}$$

- CT: determinado pelo método cinético automatizado (*Roche, Mannheim, Germany*).
- HDL-c: determinado por método enzimático (*Roche, Mannheim, Germany*)

- Triglicérides (TG): determinado por método enzimático (*Roche, Mannheim, Germany*).
- LDL-c: foi calculado utilizando-se a Fórmula de *Friedewald*: $LDL = CT - HDL - TG/5$.
- Glicemia: foi determinada usando o método enzimático colorimétrico automatizado (*Roche, Mannheim, Germany*).
- Pressão arterial: A PAS e a PAD braquial foram medidas com um esfigmomanômetro de mercúrio, após 15 minutos de descanso, na posição sentada, consideradas fases I e V de sons de *Korotkoff* como PAS e PAD em mmHg respectivamente, e usada média de duas medidas com até cinco minutos de intervalo.
- Proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us): foi obtida pela nefelometria (*Dade Behring, Newark, Delaware*).
- Leucócitos: foi obtido de forma automatizada, utilizando o aparelho Sysmex (XT2000i).
- Foram calculadas as razões colesterol total dividida por HDL-c (Razão CT/HDL-c) e razão triglicérides dividida por HDL-c (Razão TG / HDL-c).
- ‘LDL years score’ (LYS): uma estimativa da exposição à hipercolesterolemia durante a vida, multiplicando-se o valor do LDL-c (mg/dL) pela idade.

3.2.2.1. Aterosclerose subclínica

a) Avaliação e análise do EIMc

As propriedades funcionais e anatômicas da carótida direita foram avaliadas por um sistema ultrassonográfico pulsátil tipo « *echotracking* » (Wall-Track System2, PIE MEDICAL, Maastricht, Netherlands) desenvolvido para medir os movimentos das paredes de grandes artérias superficiais a partir da localização pelo modo B da ecografia vascular convencional (WILLEKES ET AL, 1999).

Nesse estudo foram analisados o diâmetro arterial (DA) e a espessura da camada médio-íntimal das artérias carótidas.

O EIMc (μm) foi obtido da porção distal da ACc direita a 2 cm da bifurcação da carótida, aonde foram observados de cinco a oito batimentos e calculada a média entre esses valores das EIMc. O DA consiste no espaço entre o EIMc da parede anterior e o EIMc da parede posterior. A medida do diâmetro da artéria integral é feito através do cálculo $DA + 2 \text{ vezes o EIMc}$. As imagens foram realizadas e analisadas por um único médico tecnicamente treinado e experiente na aquisição do EIMc.

b) Determinação da rigidez aórtica medida pela VOP

A medida da VOP é realizada a partir da base da onda de pressão obtida por captores externos colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial e calculado como a distância entre os dois pontos de medida divididos pelo tempo percorrido entre os dois pontos. A medida automática foi realizada pelo aparelho Complior (Gonesse, France), já validado, e utilizada em diversos estudos (ASMAR ET AL, 1995; BORTOLOTTI ET AL, 1999).

A VOP foi avaliada no território arterial carótido-femoral. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina, pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pressão, o início da onda nos dois locais, e deduz, em função da distância medida, a velocidade de onda de pulso. Para obter o valor da velocidade de onda de pulso, foram selecionadas pelo menos dez curvas para análise.

As imagens foram realizadas e analisadas por um médico tecnicamente treinado e experiente na aquisição de medidas de VOP.

c) Avaliação e análise do CAC

As imagens do Escore de Cálcio foram adquiridas por intermédio da TCMD de 16 – 64 cortes (*Aquilion 16-64, Toshiba Medical Corporation, Otawara - Japão*) com os seguintes parâmetros: colimação de 0,5 X 6,4. Foram adquiridos cortes axiais do tórax, cobrindo toda a área cardíaca, com espessura de 3 mm e a seqüência sincronizada prospectivamente (*'gate' ou 'trigger' prospectivo*) ao eletrocardiograma. Os parâmetros utilizados nessa aquisição foram: KV =135, mA=150, campo de visão (FOV = *'field of view'*) de 320 mm e resolução temporal de 200 ms por imagem.

As imagens foram analisadas em estação de trabalho da VITREA 2 (*Vital Images, Minnetonka, EUA*). A análise dos dados foi realizada seguindo um protocolo cujo limiar de densidade para a definição do cálcio foi de 130 unidades *Hounsfield* (HU), determinadas através de Software semi-automático, no qual a quantificação de CAC foi avaliada pelo escore de *Agatston*. As imagens da CAC foram obtidas e analisadas por dois médicos, tecnicamente bem treinados e experientes.

A gravidade das calcificações foi quantificada de acordo com os critérios usados pelo *Serviço de Tomografia e Ressonância Magnética Cardiovascular* do InCor-HCFMUSP, e baseados em dados da literatura (CARR ET AL, 2000; RUMBERGER ET AL, 1999).

3.2.2.2. Doença periodontal

Os seguintes parâmetros clínicos foram analisados: nível clínico de inserção (NIC), profundidade de sondagem (PS), recessão gengival (RG), índice dicotômico de placa e de sangramento a sondagem, presença de cáries e raízes residuais. A profundidade de sondagem consiste na medida entre a margem gengival e fundo da bolsa sob pressão leve. A recessão gengival é medida através da distância entre a junção cimento-esmalte até a margem gengival livre.

As medidas clínicas foram realizadas através de sondagem periodontal (sonda Hu Friedy nº 11,5) em 6 sítios por dente (mesiovestibular / mesiolingual / distovestibular / disto lingual / vestibular / lingual). O NIC é obtido através da somatória da PS com RG por sítio mensurado.

A doença periodontal foi dividida em Grave>inicial>saudável/gengivite. Os três níveis foram estabelecidos segundo critérios de BECK ET AL (2005):

- 1) Periodontite Grave: ≥ 2 sítios (em dentes diferentes) com NIC ≥ 6 mm e um ou mais sítios com PS ≥ 5 mm;
- 2) Periodontite Inicial: ≥ 2 sítios com NIC de 4 ou 5mm (não no mesmo dente);
- 3) Sem periodontite: indivíduos que não se enquadraram em nenhuma das definições acima.

O valor referente ao potencial de exposição sistêmica aos microrganismos e seus produtos da doença periodontal foi estabelecido como indivíduos que possuíam >15% dos sítios com PS \geq 4mm (DELIARGYRIS ET AL, 2004).

Indivíduos foram classificados também quanto à gravidade da perda de inserção clínica, definida como (BECK ET AL, 2001):

- 1) Perda de NIC Grave: \geq 30% dos sítios com NIC \geq 3mm;
- 2) Perda de NIC Moderada: 10% - <30% dos sítios com NIC \geq 3mm;
- 3) Perda de NIC Leve / Nenhuma: <10% dos sítios com NIC \geq 3mm.

A inflamação gengival (ALBANDAR JM, 2000) foi dividida em:

- 1) Inflamação Gengival Extensa: $>$ ou = 8 dentes ou 50% dos dentes com sangramento
- 2) Inflamação Gengival Limitada: 3-7 dentes ou 25 - 49% dos dentes com sangramento
- 3) Inflamação leve / ausente: <25% dos dentes com sangramento após a sondagem

A perda de elementos dentários foi classificada como grave quando haviam \leq 17 dentes remanescentes (ELTER JR ET AL, 2004) e também foram relacionados com os dados da aterosclerose subclínica em coronárias (CAC), carótidas (EIMc) e aorta (VOP) .

Os indivíduos edêntulos (sem dentes) foram avaliados apenas quanto ao número de dentes remanescentes. Para estes indivíduos, as variáveis relativas à DP (inflamação gengival, NIC, potencial de exposição e periodontite grave) não foram consideradas.

3.2.3. Análise estatística

3.2.3.1. Variáveis do estudo

As variáveis avaliadas foram direcionadas da seguinte maneira:

- 1) Grupos de estudo:
 - a. Grupo Experimental: pacientes com Hipercolesterolemia Familiar
 - b. Grupo Controle: indivíduos com níveis normais de Colesterol e frações.
- 2) Faixa Salarial/Nível sócio-econômico: variando de 0 a mais de 10 salários. Também foi categorizada em 2 categorias: até 4 salários ou 5 ou mais salários.
- 3) Sexo: Masculino e Feminino.
- 4) Idade: em anos.
- 5) Raça: consideradas apenas 2 categorias: Brancos e Não brancos.
- 6) Tabagismo: dividido em 2 categorias - não fumantes ou fumantes/ex-fumantes.
- 7) Hipertensão arterial sistêmica: hipertensos ou não.
- 8) Diabetes Melito: sim ou não.
- 9) Peso: em kg.
- 10) Altura: em metros.
- 11) IMC: em kg/m^2 . Também foi categorizado de duas formas:
 - a. Em 3 categorias: eutróficos (até $24,99 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso (25 a $29,99 \text{ kg}/\text{m}^2$) e obeso ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$)
 - b. Em 2 categorias: normal (até $24,99 \text{ kg}/\text{m}^2$) ou alterado ($\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$)
- 12) Colesterol: em mg/dL .

- 13) HDL-c: em mg/dL.
- 14) LDL-c: em mg/dL.
- 15) Relação LDL-c/HDL-c.
- 16) Triglicérides: em mg/dL.
- 17) Relação Triglicérides/HDL-c.
- 18) Não HDL-c: em mg/dL.
- 19) Glicemia: em mg/dL.
- 20) Classificação quanto a periodontite: dividida em três categorias:
 - a. Sem periodontite
 - b. Periodontite inicial
 - c. Periodontite grave
- 21) Potencial de exposição a infecção periodontal: 2 categorias:
 - a. Baixo: Até 15%
 - b. Alto: 15% ou mais
- 22) Perda clínica da inserção: 3 categorias:
 - a. Pequena perda clínica (< 10%)
 - b. Perda clínica moderada (10 a 29,9%)
 - c. Perda clínica grave (\geq 30%)
- 23) Inflamação Gengival:
 - a. Inflamação extensa
 - b. Inflamação limitada
 - c. Inflamação leve/ausente
- 24) Dentes remanescentes: dividido em 2 categorias:
 - a. 16 dentes ou menos

- b. 17 dentes ou mais
- 25) VOP (Velocidade de onda de pulso): variável contínua.
- 26) EIMc (μm): analisada como variável contínua e também em 2 categorias:
- a. Até 800
 - b. Acima de 800
- 27) DA: variável contínua
- 28) PCR-us: variável contínua
- 29) Agat: a calcificação da artéria coronária foi avaliada pelo escore de Agatston.
- Foi dividido em 2 categorias:
- a. Zero
 - b. Maior que zero
- 30) Leucócitos: variável contínua

3.2.3.2. Descrição estatística

Inicialmente foi montada uma planilha com todas as informações de ambos descritas acima e as análises foram realizadas utilizando o software SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicado, IL).

As variáveis contínuas foram descritas em médias e desvio-padrão, com os valores de mínimo e máximo para mostrar a amplitude dos dados. As variáveis categóricas foram descritas com o número de indivíduos e percentual em cada uma das categorias.

As comparações das variáveis contínuas foram feitas através de teste *t de Student* não pareado quando se verificou distribuição simétrica dos dados (verificado pela construção de Histogramas e QQPlots para cada uma das variáveis) ou através

do teste de Mann-Whitney para dados assimétricos. Para as variáveis categóricas, foram montadas 'Tabelas de Contingência' e foram aplicados os teste de Qui-quadrado ou, quando possível o teste Exato de Fisher.

Para verificar as associações entre as variáveis contínuas dentro de cada grupo aplicou-se o Teste de Análise de Variância (ANOVA) Two-Way, através do Modelo Linear Geral Univariado. As comparações entre os grupos das variáveis categóricas foram realizadas através dos testes de Independência Condicional de Cochran e de Mantel-Haenszel. Também foram aplicados os testes de Breslow-Day e de Tarone para verificar a suposição de homogeneidade de Odds-Ratio (Razão de Chance).

O tamanho amostral foi obtido através do programa GRAPHPAD Stat Mate 2.00, considerando a prevalência da periodontite para população geral de 40% conforme relatado em estudos epidemiológicos (ALBANDAR JM ET AL, 2002; BOEHM TK ET AL, 2007). Para o grupo com HF foi estimada uma prevalência da periodontite equivalente a 70%, observada em análises preliminares comparativas dos dados desse estudo. Devido às dificuldades que encontramos para incluir indivíduos saudáveis no grupo controle, utilizamos ainda esse programa para selecionarmos um tamanho amostral cujo numero de indivíduos fosse representativo e que mantivesse o poder de teste de 80%. Com isso, o número de indivíduos para o grupo controle sugerido foi de 27 e de 81 para o grupo com HF. Os valores de cada teste foram considerados significantes para p -valor < 0,05.



Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Casuística

O estudo incluiu no total 113 indivíduos, sendo 82 no grupo com HF e 31 no grupo controle. Foram 46 do sexo masculino e 67 do sexo feminino, não havendo diferença entre os grupos quanto ao percentual de cada sexo. Também não houve diferença significativa quanto à raça, idade, peso, altura e IMC. Os grupos diferiram entre si quanto à faixa salarial ($p= 0,048$), sendo que no grupo controle mais de 80,6% possuía renda de cinco ou mais salários, enquanto no grupo com HF apenas 60,5% encontra-se nessa mesma faixa salarial. A proporção de fumantes e/ou ex-fumantes também foi maior no grupo com HF: 35,4% no grupo de estudo contra 12,9% no grupo controle ($p=0,02$).

4.2. Variáveis Laboratoriais

As medidas laboratoriais foram avaliadas como variáveis contínuas. A média entre os valores de colesterol total e suas frações e de triglicérides diferiram entre os grupos ($p<0,001$). Não houve diferença significativa entre os valores de glicemia dos dois grupos. Os valores de PCR e leucócitos foram significativamente mais elevados no grupo de HF quando comparado ao grupo controle ($p=0,024$ e $p=0,038$, respectivamente). (TABELA 1)

TABELA 1: Médias e desvios padrões das variáveis laboratoriais e clínicas

	N	HF	Controle	p -Valor
		Média (DP)	Média (DP)	
Colesterol	110	350,46 (72,32)	177,86 (36,08)	< 0,001*
HDL-c	110	48,99 (11,13)	56,11 (25,02)	0,155*
LDL-c	110	270,33 (68,32)	107,61 (40,52)	< 0,001*
CtxIdade	110	14608,6 (5883,5)	7259,7 (3011,84)	< 0,001*
LDLxIdade	110	11281,9 (4862,8)	4382,3 (2228,7)	< 0,001*
LDL/HDL	110	5,87 (2,35)	2,22 (1,09)	< 0,001*
Triglicérides	110	138,07 (61,38)	97 (82,01)	0,006*
Trig/HDL	110	3,07 (1,82)	2,25 (2,80)	0,078*
Não HDL	110	301,48 (73,26)	121,75 (42,83)	< 0,001*
Glicemia	110	94,48 (30,15)	91,57 (9,67)	0,618*
PCR-us	107	3,16 (4,63)	1,37 (1,10)	0,024**
Leucócitos	106	7231,6 (1978,2)	6377,8 (1218,6)	0,038*

Legenda: CT: colesterol total; CT X Idade (CYS: colesterol years score); LDL X Idade (LYS: LDL years score); Trig: triglicérides

* Teste t não pareado
** Teste de Mann-Whitney

4.3. Aterosclerose subclínica

As variáveis de VOP e EIMc apresentaram-se elevadas no grupo de indivíduos com HF quando comparados ao grupo controle. (TABELA 2)

TABELA 2: Análise da VOP e EIMc como variáveis contínuas

	N	HF Média (DP)	Controle Média (DP)	p-Valor
VOP	103	9,24 (1,47)	8,28 (0,86)	0,002*
EIMc	102	665,08 (169,59)	578,40 (105,64)	0,003*
DA	102	6637,8 (803,2)	6510,7 (942,0)	0,502*
DA + 2 x EIMc	102	7963,1 (1027,9)	7667,5 (960,2)	0,196*

Legenda: DA=diâmetro da artéria carótida; EIMc = espessamento de íntima média em carótidas.

*** Teste t não pareado**

Na comparação entre os grupos quanto ao cálcio, foi encontrada uma tendência em direção a um maior número de indivíduos com CAC no grupo com HF, porém sem significância estatística ($p=0,064$). (APÊNDICE 3: TABELA 1)

Em termos de caracterização da amostra estudada, é importante salientar que foram observadas correlações discretas entre VOP e EIMc ($r=0,353$, $p=0,01$) e VOP e CAC ($r=0,391$, $p=0,01$). Estas associações foram mais importantes no grupo de HF.

4.4. Análise Periodontal

a) Prevalência da doença periodontal

Quanto à prevalência da doença periodontal, encontramos no grupo controle prevalências de 19,4, 48,4 e 32,3% para indivíduos sem periodontite, periodontite inicial e periodontite grave, respectivamente. No grupo HF, 2,6% dos indivíduos não apresentavam periodontite, 33,3% possuíam periodontite inicial e 64,1% possuíam periodontite grave, com ênfase para maior prevalência de periodontite grave neste grupo ($p=0,001$). (APÊNDICE 3: TABELA 2)

b) Potencial de exposição do organismo à infecção periodontal

Na avaliação referente à extensão da DP e seu potencial de expor o organismo à ação das bactérias periodontais (definido pela presença de > 15% de sítios com profundidade de sondagem \geq 4mm.) durante o processo da doença (DELIARGYRIS ET AL, 2004), 43,4% do grupo HF apresentou alto potencial de exposição, enquanto que 19,4% do grupo controle estiveram sob as mesmas condições ($p=0,026$, teste exato de Fisher). (APÊNDICE 3: TABELA 3)

c) Perda de inserção clínica

Quando comparado a gravidade e prevalência da perda de inserção clínica dos tecidos periodontais como variáveis categóricas (BECK ET AL, 2001) nos dois grupos, não encontramos nenhum indivíduo na categoria com perda de inserção clínica inicial e apenas 4 possuíam perda clínica moderada, sendo que desses apenas 1 fazia parte do grupo com HF. Todos os outros apresentaram perda clínica de inserção grave. A análise estatística revelou uma tendência de maior perda de inserção grave no grupo com HF embora sem significância ($p=0,07$). (APÊNDICE 3: TABELA 4) Por outro lado, quando realizamos a mesma comparação, considerando a prevalência da perda de inserção clínica como variável contínua, observamos que o grupo HF apresentou maior porcentagem de sítios com NIC \geq 3 mm ($83,28 \pm 16,21$ e $60,9 \pm 20,49$, $p<0,001$).

d) Inflamação gengival

Na análise comparativa entre os dois grupos (HF e controles) quanto à inflamação gengival não houve diferença significativa, independentemente do agrupamento realizado (inflamação gengival extensa versus limitada, leve/ausente;

ou inflamação gengival extensa e limitada versus leve/ausente). (APÊNDICE 3: TABELA 5)

Entretanto, quando avaliamos os grupos utilizando as três categorias, podemos observar pela tabela abaixo que os indivíduos do grupo controle estão distribuídos nas categorias inflamação gengival extensa ou leve/ausente, não havendo nenhum com indivíduo com inflamação gengival limitada. Esse é o principal motivo da diferença estatística verificada entre os grupos HF e controle ($p = 0,008$, teste Exato de Fisher).

TABELA 3: Avaliação da inflamação gengival utilizando as três categorias

	Controle	HF	Total
Leve/ausente	5 (16,1%)	10 (13,2%)	15 (14,0%)
IG limitada	0 (0%)	17 (22,4%)	17 (15,9%)
IG extensa	26 (83,9%)	49 (64,5%)	75 (70,1%)
Total	31 (100%)	76 (100%)	107 (100%)

Legenda: Inflamação leve/ausente, Inflamação gengival extensa (IG extensa), inflamação gengival limitada (IG limitada)

e) Dentes remanescentes

No grupo controle, 93,5% dos indivíduos apresentavam 17 ou mais dentes remanescentes e no grupo HF esta taxa foi de 80,5% ($p=0,147$). (APÊNDICE 3: TABELA 6)

f) PCR-us versus DP versus Leucócitos

Os indivíduos com periodontite grave apresentaram valores mais elevados de leucócitos e PCR ($p=0,044$ e $p=0,027$, respectivamente). (TABELA 4)

TABELA 4: Efeito da periodontite grave em marcadores inflamatórios

	PCR	Leucócitos
Sem periodontite grave	1,89 ± 1,95	6613 ± 1298
Com periodontite grave	3,34 ± 5,18	7320 ± 2004

Legenda: PCR: proteína C reativa

Na análise univariada da PCR e dos leucócitos segundo a gravidade da doença periodontal (sem periodontite, periodontite inicial e periodontite grave), utilizando como fator de correção o grupo (HF ou controle), embora os valores tenham se apresentados lineares e progressivos para ambos marcadores inflamatórios, não encontramos diferença significativa entre os dois grupos (PCR: $p=0,18$, poder: 0,35 ; Leucócitos: $p=0,81$ e poder=0,08). (APÊNDICE 3: TABELA 7)

4.4.1. Doença periodontal versus Aterosclerose subclínica

a) Análise do EIMc versus DP

Realizamos a análise da variável EIMc, conforme a intensidade da doença periodontal (sem periodontite, periodontite inicial e periodontite grave) utilizando como fator de correção o grupo (HF ou controle). Não encontramos efeito de interação entre os fatores estudados no modelo de ANOVA e não foi possível identificar diferença estatística entre os grupos HF e controle ($p=0,43$ com poder de 0,19). (TABELA 5)

Tabela 5: Espessura da camada médio-intimal da artéria carótida nas três categorias de doença periodontal

	Controle (27)	HF (74)
Sem periodontite (5)	613 ± 155	495 ± 71
Periodontite inicial (36)	573 ± 120	625 ± 127
Periodontite grave (60)	576 ± 80	693 ± 183

Legenda: Dados expressos em μm . Dados entre parênteses representam o número de indivíduos em cada categoria. HF= Hipercolesterolemia familiar.

Entretanto, quando avaliamos a associação entre aterosclerose subclínica e periodontite grave em todos os indivíduos (controle + HF), nós observamos que os indivíduos com periodontite grave possuíam médias de EIMc mais elevadas do que os outros dois grupos (inicial + sem periodontite) ($p=0,037$). (TABELA 6)

b) Análise da VOP versus DP

Realizamos a análise da variável VOP conforme a intensidade da doença periodontal (sem periodontite, periodontite inicial e periodontite grave) utilizando como fator de correção o grupo (HF ou controle). Assim como ocorreu com a variável EIMc, não houve diferença estatística significativa entre os valores de VOP classificados pelos grupos de diferente intensidade de doença periodontal ($p= 0,116$ com poder de = 0,440). (TABELA 5)

Quando avaliamos a associação entre aterosclerose subclínica e periodontite grave em todos os indivíduos (controle + HF), observamos que os indivíduos com periodontite grave possuíam médias de VOP mais elevadas que nos outros dois grupos (inicial + sem periodontite) ($p=0,044$). (TABELA 6)

TABELA 6: Espessura da camada médio-intimal da artéria carótida e VOP conforme a presença ou ausência de periodontite grave

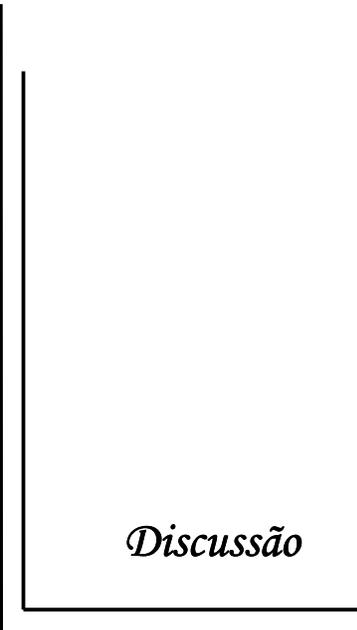
	VOP	EIMc
Sem periodontite grave	8,67 ± 1,21	599 ± 125
Com periodontite grave	9,24 ± 1,52	663 ± 169

Legenda: Dados expressos em metros por segundo para VOP e μm para EIMc. VOP = Velocidade de onda de pulso; EIMc = Espessura médio-intimal de artéria carótida.

Embora tenha sido detectada diferença nas médias de VOP conforme a presença ou não de periodontite grave na população total, a análise de ANOVA Two-Way mostrou que pertencer ao grupo de estudo HF é o fator mais significativo explicando esta diferença ($p=0,009$). Este achado se confirmou no modelo de Regressão Linear Múltipla onde o grupo (HF) foi o fator que melhor explicou o aumento no VOP ($p=0,006$).

c) Análise do CAC versus DP

Não encontramos associação entre o depósito de cálcio arterial coronariano e doença periodontal, em nenhuma das análises realizadas: conforme a intensidade da doença periodontal (sem periodontite, periodontite inicial e periodontite grave) utilizando como fator de correção o grupo (HF ou controle), inflamação gengival e número de dentes remanescentes.



Discussão

5. DISCUSSÃO

A avaliação da prevalência e gravidade da DP e sua relação com aterosclerose subclínica carotídea, coronariana e a rigidez arterial medida pelo VOP em indivíduos com hipercolesterolemia familiar é inédito na literatura.

A escolha dessa população específica foi devido ao alto risco que apresentam para o desenvolvimento precoce da aterosclerose e por representar um novo grupo de estudo para avaliarmos a associação entre a DP e risco cardiovascular, já confirmada em outras populações (CUTLER CW, ET AL, 1999; KATZ ET AL, 2001; SÖDER ET AL, 2001; BECK ET AL, 2001; GLURICH ET AL, 2005; DESVARIEUX M ET AL, 2005).

As características do grupo controle foram selecionadas com o objetivo de obtermos uma amostra de indivíduos que não apresentassem os fatores de risco clássicos para DCV, como pressão alta e níveis altos de colesterol, afim de que fosse observada a possível associação entre a periodontite e aterosclerose subclínica sem a necessidade de ajustar o modelo para outros fatores.

Os indivíduos do grupo saudável foram pareados por idade, etnia e sexo, entretanto não conseguimos equilibrar os grupos quanto ao nível socioeconômico. O grupo controle apresentou as faixas salariais mais altas quando comparados ao grupo experimental, contudo esta diferença não influenciou os resultados obtidos quando inserida nos modelos estatísticos.

Algumas variáveis laboratoriais reafirmaram as características da população estudada em comparação com a população saudável, demonstrando perfis lipídicos elevados no grupo de pacientes com HF, quando comparado ao grupo controle (WILLIAMS ET AL, 1993; CIVEIRA F, 2004). Além disso, outras medidas

referentes a processos inflamatórios, como a PCR e os leucócitos, foram significativamente maiores no grupo com HF. Esse dado reflete algumas características intrínsecas da população com HF, relacionadas possivelmente aos níveis elevados de colesterol que promovem alterações imunoinflamatórias pouco conhecidas e definidas. Há poucos estudos na literatura que avaliaram exclusivamente o perfil imunoinflamatório de indivíduos com HF, sendo que em dois desses foram demonstrados níveis mais elevados de PCR nessa população, assim como no presente estudo (PIRRO ET AL, 2004; MESSAL ET AL, 2006).

5.1. Aterosclerose subclínica coronariana, carotídea e aórtica

Atualmente, há métodos não-invasivos com boa reprodutibilidade utilizados para detectar a aterosclerose subclínica, como a ultrassonografia de artérias carótidas e tomografia computadorizada para detecção de cálcio em artérias coronarianas. Neste estudo foi realizado três métodos para detecção da aterosclerose subclínica (EIMc, VOP, CAC) devido a confiabilidade dos resultados e facilidade em realizá-los.

O grupo de indivíduos com HF apresentou valores mais elevados de EIMc (quando analisada sob formato de variável contínua) e VOP quando comparado ao grupo controle, confirmando os dados descritos na literatura (WEIGMAN ET AL, 2004; SANTOS ET AL, 2004; JUNYENT ET AL, 2006; CHENG ET AL, 2007). Este fato confirma a alta incidência de aterosclerose subclínica nessa população quando comparada a uma população saudável e seu efeito simultâneo em vários territórios vasculares de forma mais grave.

Quando o EIMc foi analisado como variável categórica, consideramos o ponto de corte de 800µm para alto risco, com base na literatura. Entretanto, não observamos diferença significativa entre os grupos HF e controle ($p=0,176$, teste exato de Fischer). Em 2003, KASTELEIN ET AL observaram em um grupo de 322 indivíduos com HF e 111 controles que o valor do EIMc de 800 µm em uma população saudável corresponde à idade de 75 anos. Entretanto, nos indivíduos com HF esse mesmo valor ocorre aos 42 anos de idade ($p<0,001$). O mesmo grupo em 2004 (GROOT ET AL, 2004) referiu-se à necessidade de padronização da medida do EIMc, reafirmando o ponto de corte de 800 µm para definir estratégias preventivas medicamentosas. Alguns estudos, entretanto, utilizam como valor de corte 1000 µm para alto risco de DCV (CHAMBLESS LE ET AL, 1997; CHAMBLESS LE ET AL; 2000; CIVIERA ET AL, 2004). Com relação à análise da EIMc como variável categórica, o presente estudo diverge da literatura. Esta divergência pode estar relacionada às diferentes características clínicas e demográficas bem como ao tamanho da amostra estudada.

Existem poucos estudos que avaliaram VOP em populações com HF, entretanto estudos prospectivos demonstram que este método pode ser preditor de eventos cardiovasculares em populações em outros grupos populacionais (LONDON ET AL, 2002; VAN POPELE ET AL, 2001). PIRRO M ET AL (2004) compararam 60 portadores de HF com 25 controles normolipidêmicos e encontraram uma associação entre níveis baixos de inflamação sistêmica e gordura abdominal e VOP, independente dos outros fatores de risco. CHENG HM ET AL (2007) avaliaram simultaneamente VOP e EIMc em 35 indivíduos com HF e 17 saudáveis e constataram que o grupo com HF possuíam valores mais elevados de EIMc. Os

autores também encontraram uma relação entre altos níveis de colesterol e PCR-us com EIMc e com VOP. PITSAVOS C ET AL (1998) já haviam encontrado esses resultados em uma população de indivíduos jovens com HF.

Estudos prévios, em populações sem HF, demonstraram a importância da CAC como marcadora da aterosclerose subclínica e como preditora independente de eventos cardiovasculares (GREENLAND ET AL, 2004; TAYLOR ET AL, 2005; ARAD ET AL, 2005). Alguns estudos observaram em indivíduos portadores de HF uma maior prevalência e gravidade de CAC (JENSEN ET AL, 2000; HOFFMAN U ET AL, 2001; BRORHOLT-PETERSEN ET AL, 2002; DESCAMPS ET AL, 2003; SANTOS ET AL, 2004; CIVEIRA F, 2004). Embora a detecção da CAC venha se posicionando como uma poderosa ferramenta na estratificação do risco cardiovascular, não há um valor de risco estabelecido que auxilie a classificação dos pacientes. Certamente isso ocorre pelo número insuficiente de estudos prospectivos que avaliem o papel da CAC na predição de eventos. Em nosso estudo encontramos um resultado de significância marginal para a presença de CAC maior que 0 quando comparamos o grupo de estudo com HF e o grupo controle ($p=0,064$, teste exato de Fisher).

5.2. Doença periodontal

Poucos estudos avaliaram as características periodontais da população brasileira. Dentre esses, a maior parte utilizou como critério para verificar a distribuição da doença periodontal na população o Índice das Necessidades de Tratamento Periodontal Comunitário (CPITN), entretanto esse método não foi criado para fins epidemiológicos. O CPITN apresenta um método parcial de avaliação,

aonde não são avaliados os níveis de perda clínica de inserção. Com isso, os resultados desses estudos são sempre limitados, quando não subestimados.

Com uma metodologia mais adequada aos padrões internacionais de pesquisa epidemiológica da doença periodontal, SUSIN C ET AL (2004) realizaram um importante estudo no Sul do Brasil, constatando altos níveis de perda clínica de inserção na população avaliada. Na análise dos dados avaliados utilizando semelhante metodologia para diagnóstico da doença periodontal, baseada na perda clínica de inserção, o presente estudo confirmou essa alta prevalência de perda de inserção clínica e inflamação gengival em ambos os grupos estudados, independente de suas características particulares.

Um dos métodos que utilizamos para diagnosticar a doença periodontal foi por meio das medidas de perda clínica de inserção realizada por BECK JD ET AL em 2001. Entretanto, como em nossa amostra o nível de perda clínica de inserção foi muito alto, assim como na população estudada por SUSIN C ET AL em 2004, optamos pelo uso dos critérios de diagnóstico sugeridos por BECK ET AL em 2005 e por DELIARGYRIS ET AL em 2004.

O grupo com HF apresentou consideravelmente uma maior prevalência de indivíduos com periodontite grave quando comparado ao grupo controle. Essa alta prevalência pode estar relacionada à hipótese que sugere a associação de altos níveis de lipídeos com alteração da resposta imunoinflamatória, o que acarretaria um agravamento dos processos inflamatórios ocorridos nos tecidos peridodontais (CUTLER CW ET AL, 1991; POHL A ET AL, 1992; IACOPINO AM, 1995; POHL A ET AL, 1995; DOXEY DL ET AL, 1998; CUTLER CW ET AL, 1999; NOACK

B ET AL, 2000). CUTLER CW ET AL (1991) observaram que dietas ricas em lipídeos reduziram a ação antimicrobiana dos leucócitos, tornando o hospedeiro menos resistente às infecções bacterianas e ao mesmo tempo promovendo a destruição de tecidos cardiovasculares, pulmonares, renais e possivelmente dos periodontais (WEISS SJ ET AL, 1982; UHLINGER DJ ET AL, 1991; CUTLER CW ET AL, 1991). A hiperlipidemia poderia ainda desregular a função dos macrófagos na liberação de citocinas próinflamatórias (IACOPINO AM,1995; DOXEY DL ET AL, 1998; NOACK B ET AL, 2000). De fato, os indivíduos com HF, doença genética caracterizada pelos altos níveis de colesterol, apresentam um aumento da resposta imunoinflamatória em comparação com indivíduos saudáveis (PIRRO M ET AL, 2004; CHENG ET AL, 2007; MESSAL ET AL, 2006).

Por outro lado, a alta prevalência de periodontite grave em indivíduos com alto risco para DCV é observada no estudo de DELIARGYRIS ET AL (2004), aonde os indivíduos com evento recente de infarto agudo do miocárdio apresentavam maior prevalência de periodontite em comparação ao grupo saudável, independente dos valores de colesterol. Nesse sentido, alguns fatores de risco comuns entre DCV e DP, como alterações genéticas, idade, hiperlipidemia, tabagismo e doenças preexistentes, poderiam atuar em conjunto no desenvolvimento de ambas as doenças em indivíduos com HF (AAP, 1999; CUTLER CW ET AL, 1999; NOACK B ET AL, 2000; KATZ ET AL, 2001; KATZ ET AL, 2002; PUSSINEN ET AL, 2004; ALBANDAR JM, 2005; TOMOFUJI T ET AL, 2005; DALLA VECCHIA CF ET AL, 2005; TOMOFUJI T ET AL, 2006; NIBALI L ET AL, 2007; ORDOVAS ET AL, 2008).

O tabagismo, assim como sexo, idade, raça e algumas doenças sistêmicas associadas, apresentam-se como fator de risco tanto para DP (AAP, 1999; SUSIN ET

AL, 2004; ALBANDAR JM, 2005) como para DCV (DAWBER TR ET AL, 1951). Embora o hábito de fumar esteja consistentemente associado com maiores perdas de níveis clínicos de inserção em alguns estudos (AAP, 1999; GELSKEY SC, 1999; ALBANDAR JM, 2002; SUSIN C ET AL, 2004), essa associação não foi verificada nessa amostra. Uma das possíveis razões para esse resultado pode estar relacionada com o pequeno número de fumantes ativos tanto no grupo com HF como no grupo controle (9 no grupo com HF e 2 no grupo controle). Desses fumantes, alguns fumavam esporadicamente tanto em números de cigarros por dia (1 a 3 cigarros por dia) quanto em dias que realizavam o hábito (dias alternados). Esses foram alguns dos motivos que nos levaram a optar por dividir a amostra total em dois grupos distintos (um grupo de indivíduos que nunca fumaram; outro de indivíduos fumantes e ex-fumantes).

Em nossos grupos de estudo, observamos que indivíduos com periodontite grave apresentaram valores mais elevados de PCR-us e leucócitos, confirmando os resultados já apresentados em outros estudos (DESVARIEUX M ET AL, 2005; SALZBERG TN ET AL, 2006). Na análise univariada da PCR-us e dos leucócitos conforme gravidade da doença periodontal (sem periodontite, periodontite inicial e periodontite grave), utilizando como fator de correção o grupo (HF ou controle), não encontramos relação entre presença de periodontite grave e valores elevados de PCR-us e leucócitos. Embora na primeira análise tenhamos observado os efeitos da periodontite grave como infecção crônica sistêmica de baixa intensidade, a presença da HF tirou a influência da periodontite grave sobre ambos marcadores de risco. Alguns estudos já haviam relatado os efeitos da HF sobre marcadores inflamatórios (PIRRO M ET AL, 2004; MESSAL ET AL, 2006; CHENG ET AL, 2007). Contudo,

a presença da HF parece promover inúmeros processos deletérios ao organismo, não apenas relacionados com os elevados níveis de colesterol, mas também relacionados com uma resposta inflamatória exacerbada.

5.3. Doença periodontal versus Aterosclerose subclínica

A associação entre periodontite grave e DCV, AVC, aterosclerose subclínica (EIMc e CAC) e marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa, fibrinogênio, fator de von Willebrand, IL-6 já foi demonstrada em inúmeros estudos (KATZ ET AL, 2001; BECK JD ET AL, 2001; GLURICH ET AL, 2002; KATZ ET AL, 2002; PUSSINEN ET AL, 2004; SÖDER PO ET AL, 2005; BECK JD ET AL, 2005; DESVARIEUX M ET AL, 2005; SALZBERG TN ET AL, 2006). Nesse estudo avaliamos um novo modelo de associação, entre a periodontite grave e VOP.

Alguns estudos (BECK JD ET AL, 2001; SÖDER PO ET AL, 2005, DESVARIEUX M ET AL, 2005) investigaram a associação entre o EIMc e periodontite em populações sem hipercolesterolemia familiar e todos relataram relação positiva. O primeiro estudo descrito na literatura sobre esse tema foi realizado por BECK JD ET AL em 2001. Nesse estudo foram avaliados 6.017 indivíduos do estudo ARIC com idades entre 52-75 anos sem eventos cardiovasculares prévios. O valor de corte do EIMc utilizado para determinar alto risco foi valores iguais ou superiores a 1mm. A periodontite foi definida baseada no número de sítios com perda de inserção clínica (NIC) ≥ 3 mm, dividida em: nenhuma/pouca (<10% dos sítios com NIC ≥ 3 mm), moderada (10%-<30%) e grave ($\geq 30\%$ dos sítios com NIC ≥ 3 mm). A periodontite grave foi associada com EIMc ≥ 1 mm após ajuste do modelo para os outros fatores de risco. Em um estudo

randomizado, SÖDER ET AL (2005) avaliaram os valores do EIMc e do diâmetro do lúmen carotídeo em 82 indivíduos com doença periodontal e 31 indivíduos com periodonto saudável em dois períodos, o primeiro em 1985 e o segundo 16 anos mais tarde. A média dos valores de EIMc e do diâmetro do lúmen foi mais alta em indivíduos com doença periodontal do que nos pacientes controles. Na análise multivariada, a periodontite grave foi identificada como preditor do aumento do diâmetro da artéria carótida comum e EIMc.

Na análise da associação entre periodontite grave e EIMc, havia um número insuficiente de indivíduos com EIMc >0,8mm e por isso essa variável foi utilizada de forma contínua. Esse fato pode estar relacionado à média de idade relativamente baixa de nossa população (41,24 no grupo com HF e 39,43 no grupo controle).

Nós observamos que os indivíduos com periodontite grave apresentaram associação com valores mais elevados de EIMc, entretanto quando avaliado a influência do grupo, a periodontite grave perdeu o poder. Esses dados comprovam que a presença da hipercolesterolemia familiar é o fator mais importante no desenvolvimento da aterosclerose em carótidas.

A rigidez arterial, medida obtida através da VOP, está diretamente relacionada ao processo de vasoconstrição da parede arterial ocorrida como resposta a diversos estímulos, como processos infecciosos, pressão alta, níveis altos de colesterol, entre outros. Quando avaliamos a associação entre VOP e periodontite grave observou-se que indivíduos com periodontite grave possuíam valores mais elevados de VOP, entretanto essa relação perdeu o poder quando colocado o fator de influência do grupo. Novamente, a hipercolesterolemia familiar apresenta-se como

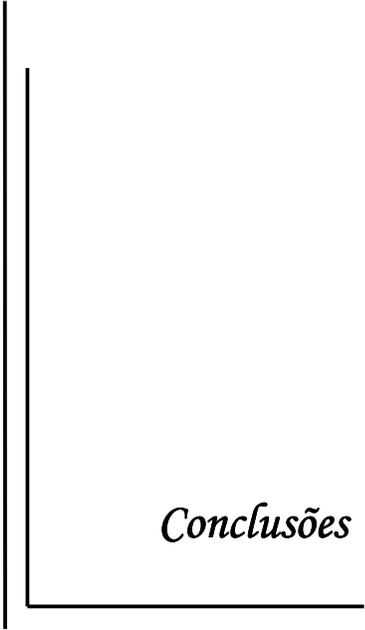
um fator mais poderoso sobre o desenvolvimento da aterosclerose subclínica, sobrepondo-se a presença de uma doença infecciosa e inflamatória de baixa intensidade, como a doença periodontal.

Analisando comparativamente os efeitos de processos infecciosos sobre a VOP um grupo de indivíduos sem HF, VLACHOPOULOS ET AL (2005) demonstraram, em um estudo randomizado duplo-cego tipo caso-controle, que processos infecciosos de baixa intensidade aumentam os valores de VOP. O estudo foi realizado 100 pacientes saudáveis não obesos e não fumantes divididos em dois grupos, um que recebeu vacina para *Salmonella typhi* e o outro recebeu vacina placebo (solução salina). Foi observado um aumento significativo da VOP 8 horas após a vacina para *Salmonella* (0,43m/s; $p < 0,001$) em comparação ao grupo placebo. O valor da VOP recuou, mas não completamente até as 32 horas. A VOP foi significativamente correlacionada com PCR e com IL-6 ($p < 0,01$).

A presença de cálcio em artérias coronarianas é um preditor de risco para eventos cardiovasculares precoces. Embora esteja frequentemente presente em leitos ateroscleróticos, sua detecção por intermédio de tomografias computadorizadas ainda é deficiente, pois em muitos casos não é possível observá-los através desses exames. A presença de CAC e sua associação com a DP foram observadas em dois estudos (NAKIB AS ET AL, 2004; COLHOUM HM ET AL, 2008). NAKIB AS ET AL (2004) observaram em uma população de 6.931 indivíduos do estudo ARIC a associação entre CAC e extensão da DP (ausente, moderada ou grave) e não encontraram relação. Em um outro estudo, COLHOUM HM ET AL (2008) observaram uma associação entre o soro de anticorpos IgG da *Pg* e *Aa* e a presença de CAC em 199 indivíduos diabéticos e em 201 controles não-diabéticos. Neste

estudo não foi encontrada associação entre a presença de CAC e as variáveis relacionadas à DP, tanto no grupo com HF como no grupo controle.

Contudo, embora não possamos estabelecer uma relação direta de causa e efeito entre a periodontite e o desenvolvimento da aterosclerose subclínica, os resultados apresentados nesse estudo nos conduzem a novas hipóteses e idéias que esboçam futuras peças desse quebra cabeça chamada doença cardiovascular, nos estimulando a continuarmos nesse longo, porém animador caminho de descobertas.



Conclusões

6. CONCLUSÕES

- Os indivíduos com HF apresentaram maior prevalência e gravidade da periodontite grave em comparação com o grupo controle.
- A periodontite grave associou-se ao aumento da VOP e aumento do EIMc quando avaliada em todos os participantes do estudo. Entretanto, na análise comparativa entre os grupos, a presença da HF representou um fator de influência mais importante sobre a aterosclerose subclínica do que a presença de periodontite grave.
- A análise da CAC parece não representar um método para investigação da associação entre aterosclerose subclínica e doenças periodontais.

*Referências
Bibliográficas*

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15:827-832.
- Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* 1999; 70:13-29
- Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2002; 29:122-152
- Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin N Am* 2005; 49:517-532
- Albandar JM. Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000* 2002; 29:31-69
- Amar J, Ruidavets JB, Sollierc C, Bongard V, Bocclond H, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Soluble CD14 and aortic stiffness in a population-based study. *J Hypertens.* 2003; 21:1869-1877
- Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron-beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol,* 2000; 36:1253-1260
- Armitage GC. Periodontal infections and cardiovascular disease – How strong is the association? Review. *Oral Diseases.* 2000, 6:335-350.
- Artieda M, Cenarro A, Junquera C, Lasierra P, Martinez-lorenzo MJ, Pocovi M, Civeira F. Tendon xantomas in familial hypercholesterolemia are associated a differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Letters* 2005; 4503-4512

- Austin MA. Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407–420.
- Baelum V, Fejerskov O, Manji F. Periodontal diseases in adults Kenyans. *J Clin Periodontol* 1988; 15:445-452.
- Baelum V, Pisuthanakan S, Teanpaisan R, Pithpornchaiyakul W, Pongpaisal S, Papapanou PN, Dahlén G, Fejerskov O. Periodontal conditions among in adults Southern Thailand. *J Periodontol Res* 2003; 38:156-163
- Beaudeau JL, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti MJ, Chapman MJ. Serum matrix metalloproteinases-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potencial markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2003; 169:139-146
- Beck JD, Offenbacher S. Oral Health and Systemic Disease: Peridontitis and Cardiovascular Disease. *J Dent Education*. 1998, 62:859-870
- Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J*. 1999, 138:S528-S533.
- Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima media wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:1816-1822
- Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 2005; 76: 2089-2100
- Birkedal – Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res* 1993; 28:500-510

-
- Bortolotto Luiz A., Olivier Hanon, Giovanna Franconi, Pierre Boutouyrie, Sylvie Legrain, Xavier Girerd. The Aging Process Modifies the Distensibility of Elastic but not Muscular Arteries. *Hypertension*.1999;34[part 2]:889-892.
 - Bots ML. Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalized atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs and therapy* 2002;16:341-351.
 - Boehm TK, Scannapieco FA. The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults. *J Am Dent Assoc* 2007; 138:26-33
 - Brodala N, Merricks EP, Bellinger DA, Damrongsri D, Offenbacher S, Beck J, Madianos P, Sotres D, Chang YL, Koch G, Nichols TC. Porphyromonas gingivalis bacteremia induces coronary and atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 1446-1451
 - Brorholt-Petersen JU, Jensen HK, Jensen JM, Refsgaard J, Christiansen T, Hansen LB, Gregersen N, Faergeman O. LDL receptor mutation genotype and vascular disease phenotype in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet* 2002;61(6):408-415.
 - Bujo H, Takahashi K, Saito Y, Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Ishibashi S, Shionoiri F, Yamada N, Kita T; Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.. Clinical features of Familial Hypercholesterolemia in Japan in Database from 1996-1998 by the Research Committee of the Ministry of health, Labor and Welfare of Japan. Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Tromb* 2004;11 (30):146-151.
 - Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:478-487

- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483-494.
- Cheng HM, Ye ZX, Chiou KR, Jin SJ, Charng MJ. Vascular stiffness in familial hypercholesterolaemia is associated with C-reactive protein and cholesterol burden. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:197-206
- Cimasoni G. Crevicular fluid updated. *Oral Sci* 1983; 12(III-VII):1-152
- Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173:55-68.
- Colhoun HM, Slaney JM, Rubens MB, Fuller JH, Sheiham A, Curtis MA. Antibodies to periodontal pathogens and coronary artery calcification in type 1 diabetic and nondiabetic subjects. *J Periodontol Res* 2008; 43:103-110
- Committee of the American Academy of Periodontology. Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol* 2003; 74:1237-1247
- Committee of the American Academy of Periodontology. The Pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70:457-470
- Cutler CW, Shinedling MN, Jotwani R, Kim BO, Nares S, Iacopino A. Association between periodontitis and hyperlipidemia: Cause or Effect? *J Periodontol* 1999; 70:1429-1434
- Cutler CW, Eke P, Arnold RR, Van Dyke TE. Defective neutrophil function in an insulin-dependent diabetes mellitus patients. A case report. *J Periodontol*. 1991;62(6):394-401.

- D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res.* 2004; 39:236-241
- De Nardin, E. The Role of inflammatory and Immunological Mediators in Periodontitis and Cardiovascular Disease. *Ann Periodontol.* 2001, 6(1): 30-40.
- Della Vecchia CF, Susin C, Rosing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol.* 2005; 76:1721-1728
- Deliargyris EN, Madianos PN, Kadoma W, Marron I, Smith SC, Beck JD, Offenbacher S. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *Am Heart J* 2004; 147:1005-1009
- Descamps OS, Gilbeau JP, Luwaert R, Heller FR. Impact of genetic defects on coronary atherosclerosis in patients suspected of having familial hypercholesterolaemia. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33: 1-9.
- Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by porphyromonas gingivalis. *Infect Immun.* 1998, 66(11):5337-5343.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal microbiota and carotid intima media thickness. The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation.* 2005; 111:576-582
- Dini EL, Guimarães LOC. Periodontal conditions and treatment needs (CPITN) in a work population in Araraquara, SP. *Brazil Dent J* 1994; 44:309-311

- 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* 2008; 117:1668-1674
- Dorn BR, Dunn WA, Progulske-fox A. Porphyromonas gingivalis Traffics to Autophagosomes in Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Infection and Immunity*. 2001, Sept.5698-5708.
- Doxey DL, Cutler CW, Iacopino AM. Diabetes prevents periodontitis-induced increases in gingival platelet derived growth factor-B and interleukin 1-beta in a rat model. *J Periodontol*. 1998;69(2):113-9.
- Drury TF, Garcia I, Adesanya M. Socioeconomic disparities in adult oral health in the United States. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 896:322-324
- Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Ueda M, Yoshikawa. Coronary artery calcification revisited. *J Atheroscler Thromb*, 13(1):31-37
- Elter JR, Beck JD, Slade GD, Offenbacher S. Etiologic models for incident periodontal attachment loss in older adults. *J Clin Periodontol* 1999; 26(2):113-117
- Elter JR, Champagne CME, Offenbacher S, Beck JD. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J Periodontol* 2004; 75:782-790
- Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 89 (suppl): 31C-44C.
- Flores – de – Jacoby L, Bruchmann S, Mengel R, Zafiroopoulos GG. Periodontal conditions in Rio da Janeiro City (Brazil) using CPITN. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991; 19:127-128

-
- Gelskey SC. Cigarette smoking and periodontitis : methodology to assess the strength of evidence in support of a causal association. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27(1): 16-24
 - Giacona MB, Papapanou PN, Lamster IB, Rong LL, A'Agati VD, Schmidt AM, Lalla E. Porphyromonas gingivalis induces uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 241:95-101
 - Glurich I, Grossi S, Albin B, Ho A, Shah R, Zeid M, Baumann H, Genco RJ, De Nardin E. Systemic Inflammation in Cardiovascular and Periodontal Disease: Comparative Study. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9(2):425-432.
 - Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-215
 - Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. *J Periodontol* 1984; 55:684-688
 - Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(Suppl III):III33-III38.
 - Haffajee AD, Socransky SS. The Bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992; 63 (4 suppl): 322-331
 - Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113:664-670
 - Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol.* 2000 Oct; 71(10):1554-1560.

- Hausmann E, Raisz LG, Miller WA. Endotoxin: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Science* 1970; 168:862-864
- Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996; 67(10):1138-1142
- Herzberg MC, Meyer NW. Dental plaque, platelets and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3:152-160
- Hoffmann U, Bodlaj G, Derfler K, Bernhard C, Wicke L, Herold CJ, Kostner K. Quantification of coronary artery calcification in patients with FH using EBCT. *Eur J Clin Invest.* 2001; Jun;31(6):471-475.
- Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationship between periodontitis and systemic disease: Recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000; 71:1375-1384
- Jansen ACM , Van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD , Lansberg PJ, Liem AH, Van Lennep RHW, Sijbrands HWO, Kastelein JJP. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 482–490.
- Jensen JM, Gerdes LU, Jensen HK, Christiansen TM, Brorholt-Petersen JU, Faergeman O. Association of coronary heart disease with age-adjusted aortocoronary calcification in patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med.* 2000 Apr;247(4):479-484.
- Jones CM, Athanasiou T, Dunne N, Kirby J, Attaran S, Chow A, Purkayastha S, Darzi A. Multi-slice computed tomography in coronary artery disease (review). *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2006; 30: 443-445

- Junyent M, Cofán M, Núñez I, Gilabert R, Zambón D, Ros E. Influence of HDL cholesterol on preclinical carotid atherosclerosis in familial. Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1107–13.
- Kastelein JJP, Wiegman A, Groot E. Surrogate markers of atherosclerosis: impact of statins. *Atherosclerosis* 2003; Supp 4: 31-36.
- Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2001, 28:865-868
- Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between Periodontal Pockets and Elevated Cholesterol and Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *J Periodontol.* 2002, 73(5):494-500.
- Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, Sheedy II PF, Peyser PA, Schwartz RS. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001; 104:412-417
- Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE and Burke GL. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007; 115:2722-2730
- Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC, Chen W. Role for Periodontal Bacteremia in Cardiovascular Diseases. *Ann Periodontol.* 2001, 28(9):41-47.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1143

- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis. *JACC* 2006; 48(9):A33-46 Suppl
- Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratado de periodontia clínica e implantodologia oral. Livro 4ª edição, 2005
- Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13:418-430
- Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36: 177-187
- London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *American J Hypert* 2002;15(8):754-758.
- López N. J. Occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in Progressive Adult Periodontitis. *J Periodontol*. 2000, 71(6):948-954.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4):459-467.
- Macedo A. Avaliação de parâmetros clínicos e nutricionais em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigóticos. (Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2006).
- Martinez LRC, Miname MH, Bortolotto LA, Chacra APM, Rochitte CE, Sposito AC, Santos RD. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2008; Feb (4)

- Mattace-Raso FU, van der Camman TJ, Van Der Meer IM, Schalek MA, Asmar R, Hofman A, Witteman JC. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: The Rotterdam Study. *Atherosclerosis*. 2004; 176:111-116
- Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, Asmar R, Reneman RS, Hoeks APG, Breteler MMB, Witteman JCM. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 657-663
- Messal MEI, Beaudoux JL, Drissi A, Giral P, Chater R, Bruckert E, Adlouni A, Chapman MJ. Elevated serum levels of proinflammatory cytokines and biomarkers of matrix remodeling in never-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta* 2006; 366:185-189
- Ministério da Saúde. Levantamento epidemiológico em saúde bucal: Brasil, zona urbana, 1986. Ministério da Saúde 1988
- Morris AJ, Steele J, White DA. The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *Br Dent J* 2001; 191:186-192
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial: risk factors changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:1465-1477
- Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systemic review and meta-analysis. *Review. J Periodontol* 2007; 78:2289-2302
- Nakib SA, Pankow JS, Beck JD, Offenbacher S, Evans GW, Desvarieux M, Folsom AR. Periodontitis and coronary artery calcification: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Periodontol* 2004; 75:505-510

- Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, Arnett DK, Szklo M, Greenland P, Blumenthal RS. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007; 116:619-626

- Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Relation between periodontal infections and C-Reactive Protein. *J Periodontol.* 2001, 72:1221-1227.

- Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Luck C, Hanefeld M, Hoffman T. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 898-903

- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.

- Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1:821-878

- Okamura T, Moriyama Y, Kadowaki T, Kanda H, Ueshima H. Non-invasive measurement of braquial-ankle pulse wave velocity is associated with serum C-reactive protein but not with alpha-tocopherol in japoanese middle-aged male workers. *Hypertens Res.* 2004; 27:173-180

- O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):18L-21L.

- Ordovas JM, Shen J. Gene-environment interactions and susceptibility to metabolic syndrome and other chronic diseases. *J Periodontol.* 2008; 79:1508-1513

- Page R. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13:345-359

- Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: An update. *J Int Acad Periodontol* 1999; 1:110-116
- Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontol 2000* 2007; 44:113-126
- Pirro M, Schillaci G, Savarese G, Gemelli F, Vaudo G, Siepi D, Bagaglia F, Mannarino E. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:335-341
- Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, Skoumas J, Skoumbourdis E, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1998; 135:604-608
- Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Palosuo T, Alfthan G, Asikainen S. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res.* 2004; 45:139-147
- Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Cardiol* 2005; 46(3):552-557
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease. In apparently healthy man. *N Engl J Med.* 1997, 336:973-979.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation.*1998, 97: 2007-2011.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl Med* 1999; 340: 115-126

- Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA. C-Reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77:933-939

- Santos RD, Meneghelo RS, Chacra APM, Martinez TLR, Ramires JA, Carvalho JAM. Detection of subclinical atherosclerosis by electron beam tomography in females with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2004;90: 92–94.

- Scalia R, Appel JZ, Lefer AM. Leukocyte-endothelium interaction during the early stages of hypercholesterolemia in the rabbit, p-selectin, ICAM-1, and VCAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1093-1100

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

- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25(2):134-144

- Socransky SS, Smith C, Haffajee AD. Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(3): 260-268

- Söder PO, Söder B, Nowak J, Jogestrand T. Early Carotid Atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. *Stroke*. 2005; 36:1195-1200

- Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med* 2007; 48:1800-1815

- Spósito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(4):2-19.

- Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, Flores-de-Jacoby L. Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in Aortic Tissue by PCR. J Periodontol. 2002, 73:868-870.
- Stokes KY, Cooper D, Taylor A, Granger DN. Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction, role of nitric oxide and superoxide. Free Radic Biol Med 2002; 33:1026-1036
- Susin C, Vecchia CFD, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: effect of demographic, behavioral, and environmental risk indicators. J Periodontol. 2004; 75: 1033-1041
- Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. Clin Exp Immunol . 2000, 120(2): 285-293.
- Taira K, Bujo H, Kobayashi J, Takahashi K, Miyazaki A, Saito Y. Positive family history for coronary heart disease and midband lipoproteins are potential risk factors of carotida atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2002; 391-397
- Tan KS, Song KP, Ong G. Bacteroides forsythus prtH genotype in periodontitis patients: occurrence and association with periodontal disease. J Periodontol Res. 2001, 36:398-403.
- Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. J Am Coll Cardiol 2005;46(5):807-814.

- Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Løe H. Experimental gingivitis in man II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontol Res* 1966; 1:1-13
- Tomofuji T, Azuma T, Kusano H, Sanbe T, Ekuni D, Tamki N, Yamamoto T, Watanabe T. Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: Effects of a high-cholesterol diet. *FEBS Letters* 2006; 580:3601-3604
- Tomofuji T, Kusano H, Azuma T, Ekuni D, Yamamoto T, Watanabe T. Effects of a high-cholesterol diet on cell behavior in rat periodontitis. *J Dent Res* 2005; 84(8):752-756
- Tonstad S, Jakimsen O, Bugge ES, Bonna KH, Lemen TP. Carotid intima-media thickness and plaque in patients with familial hypercholesterolaemia mutations and control subjects. *Eur J Clin Invest* 1998;28(12):971-979.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75-80.
- Tran SD, Rudney JD, Sparks BS, Hodges JS. Persistent Presence of *Bacteroides forsythus* as a Risk Factor for Attachment Loss in a Population with Low Prevalence and Severity of Adult Periodontitis. *J Periodontol.* 2001, 72(1):1-10.
- Ueki K, Tabeta K, Yoshie H, Yamazaki K. Self-heat shock protein 60 induces tumour necrosis factor- α in monocyte-derived macrophage: possible role in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Exp Immunol.* 2002, 127:72-77.

- Uhlinger DJ, Burnham DN, Mullins RE, Kalmar JR, Cutler CW, Arnold RR, Lambeth JD, Merrill AH. Functional differences in human neutrophils isolated pre- and post-prandially. *FEBS letters* 1991; 286 (1-2): 28-32

- van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW, Defesche JC, Trip MD, Lansberg PJ, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J* 2006;27(18):2150-2151.

- van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32(2):454-460.

- Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, Toutouza M, Stefanadis C. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*. 2005; 112:2193-2200

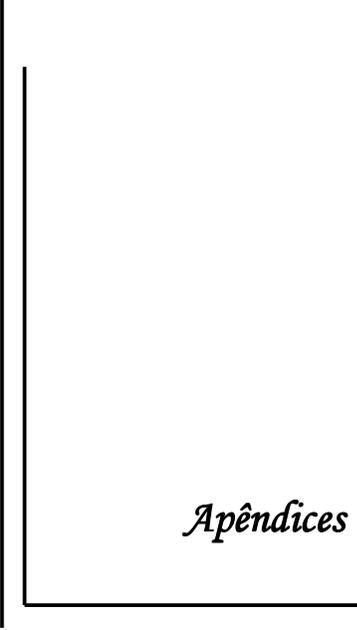
- Weigman A, Groot E, Hutten B, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJJ, Kastelein JJP. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004; 363:369-370.

- Weiss SJ, LoBuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest*. 1982;47(1):5-18.

- Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics (US MEDPED). *Am J Cardiol* 1993;72:171-176.

- Wittekoek ME, de Groot E, Prins MH, Trip MD, Buller HR, Kastelein JJP. Differences in intima media-thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1999; 271-279

- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and HDL cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrogen. *Am J Epidemiol.* 2001;151(3):273-282.
- Yamazaki K, Ohsawa Y, Tabeta K, Ito H, Ueki K, Oda T, Yoshie H, Seymour GJ. Accumulation of human heat shock protein 60-reactive T cells in the gingival tissues of periodontitis patients. *Infection and Immunity.* 2002, 70(5):2492-2501.
- Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:969-974
- Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuuttila M. Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008; 35:297-30.



Apêndices

Anexo 1

ATEROSCLEROSE CORONARIANA E CAROTÍDEA EM PORTADORES DE
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA PERIODONTAL

Eu, _____ RG _____

Declaro para todos os fins legais, que prestarei esclarecimentos corretos sobre o meu estado de saúde,
nada omitindo no questionário que segue:

São Paulo, de _____ de 200__

ANEXO 1

Ficha Clínica

Prontuário InCor: _____

1. Identificação do paciente (_/_/_/_)

Nome: _____

Data de nascimento: _/_/_/___ **Idade:** _____ **Sexo:** F()
M() **Etnia:** _____

Profissão: _____

Endereço: _____ **Número:** _____

Complemento: _____

Bairro: _____ **Município:** _____

Estado: _____ **Cep:** _____ - _____

Telefones: Residencial _____
Comercial _____
Outros _____

Relato Clínico

História Médica:

História familiar de DIC: S() Ps: _____
N()

História familiar de outras doenças: _____

Dislipidemia: S() Valor: LDL _____ / HDL _____ / Triglicérides _____
N() Colesterol total _____

Hipertensão arterial: S() *Confirmar no exame físico
N()

Se SIM, realiza algum tipo de tratamento: S() *Verificar medicação
N()
Não regular ()

Taxa de glicose: Normal ()
Baixa ()

Infecção recente: S() Qual(is)? _____
N()

Menopausa : () Tempo: _____ Faz tratamento? S()
N()
Não regular ()

Hepatite: () A () B () C N() _____

Discrasias sanguíneas S() N()

Osteoporose: () Faz tratamento? S() Quanto tempo: _____ Não soube relatar()
N()
Não regular ()

Imunossupressão: () Ps. _____

Tabagista: S() N()

Ex-tabagista: () Há quanto tempo parou? _____ Fumou por quanto tempo? _____
Quantos cigarros fumava por dia: 1-5()
6-10()
10-20()
mais de 21()

Consumo de bebidas alcoólicas: S() _____ vezes por semana
N()

Outras infeccções: S() Quais _____

N()

Restrição alimentar: S() Ps. _____

N() Ps. _____

Exercícios físicos: Qual(s)? _____

Tempo: Diário _____ minutos
Semanal _____ dias _____ minutos/dia

Não faz ()

Comportamento: Profissão: _____
Nível de Stress Alto() Valor: 0-10 _____
Médio()
Baixo()

Ansiedade: S() Valor: 0-10 _____
N()

Depressão: S() Fez/Faz tratamento? _____
N()

Renda familiar: () Desempregado () De 4 a 7 salários
() Até 1 salário mínimo () De 7 a 10 salários
() De 1 a 4 salários () Acima de 10 salários

Escolaridade: () 1º grau incompleto () 2º grau completo
() 1º grau completo () Superior incompleto
() 2º grau completo () Superior completo

-MEDICAMENTOS EM USO

História bucal

História familiar: _____

Frequência em que visita seu dentista: 6 em 6 meses (ou menos) ()
1 vez ao ano ()
Não há frequência()

Hábitos de higiene: Quantas vezes escova os dentes por dia? 1()
2()
3 ou mais()

Escova a língua? S()
N()
Às vezes()

Utiliza fio dental? S() Quantas vezes ao dia? _____
N()

Qual a frequência que troca a escova: _____

Tipo da escova:Dura()
Média()
Macia()

Marca da escova: _____

Utiliza algum tipo de enxaguante bucal? S() Qual? _____
N()

Pasta dental/dentífrício: _____

Já apresentou feridas que demoraram a cicatrizar? S() N()

Tem dor na gengiva? S() N()

Gengiva sangra com facilidade: Espontaneamente ()
Após escovação ()
Após uso de fio dental()

Exame clínico

Palpação:

Gânglios submandibulares () Normais
() Alterados _____

Gânglios submentonianos () Normais
() Alterados _____

ATM: Movimento de Abertura - Limitação na abertura ()
Presença de ruídos ()
Presença de dor ()

Número de dentes ausentes: 0-9 ()
10-19 ()
20-31 ()

Número de Cáries: ()
Ausente ()

Próteses:

Nº de Fixas () Satisfatórias
() Insatisfatórias (excesso/infiltração)

Removível Superior () Insatisfatória ()
Inferior () Insatisfatória ()

Total Superior ()
Inferior ()

Aspectos dos tecidos da oral/faringe: Normais ()
Alterados ()

Posição do freio nasolabial / músculos: **Normais**()

Interferem na dentição ()

Raízes residuais: S() N^o _____ N()

Análise Periodontal (*AAP,1999)

*The American academy of Periodontology - Annals of Periodontology – 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions

I. Doença Gengival

A. 1. Doença Gengival: associada a presença de placa bacteriana apenas ()

- a) Sem outro fator local ()
- b) Com outro fator local ()

2. Doença gengival : fatores sistêmicos que podem estar associados()

- a) Menopausa ()
- b) Associada com discrasias sanguíneas ()
- c) Osteoporose ()
- d) Imunossupressão ()
- e) Gravidez ()

3. Doença gengival: modificada por medicações ()

- a) Drogas que influenciam crescimento gengivais ()
- b) Droga que pode influenciar na gengivite:
 - oral contraceptivo – associado à gengivite ()
 - outros ()Quais:_____

4. Doença gengival: influenciada por má nutrição ()

- a) Deficiência de ácido ascórbico ()
- b) Outros ()

B. 1. Lesões gengivais não associadas a presença de placa ()

- a) Doença gengival de origem bacteriana específica ()
- b) Doença gengival de origem viral ()
 - Infecções por Herpes () _____
 - Outros () _____
- c) Doença gengival: de origem fúngica ()
 - *Candida albicans*: Candidíase - I () II () III () _____

d) Manifestações gengivais de condições sistêmicas (alergias):

- Restaurações dentais ()
- Reações atribuídas a:
 - Pasta de dente/dentifrícios ()
 - Enxaguantes bucais ()
 - Alimentação ()
 - Outros () _____

NDA: ()

C. Deformidades mucogengivais e condições dos tecidos ao redor dos dentes

1. Índice gengival (Löe H, Silness J. – Perio I - Acta Odontol Scand, 1964)

0 – Ausência de inflamação

1 – Inflamação leve – pequenas mudanças na cor e textura, ausência de sangramento após sondagem

2 – Inflamação moderada – brilho moderado, vermelhidão, edema e hipertrofia, sangramento após sondagem

3 – Inflamação severa – vermelhidão acentuada e hipertrofia, sangramento espontâneo. Ulceração

Face\Dentes	28	27	26	25	24	23	22	21	11	12	13	14	15	16	17	18
D																
V																
M																
P																

Face\Dentes	38	37	36	35	34	33	32	31	41	42	43	44	45	46	47	48
D																
V																
M																
L																

2. Índice de Placa (Löe H, Silness J. – Perio I - Acta Odontol Scand, 1964)

- 0 – ausência de placa na região gengival**
- 1 – película de placa adquirida a gengiva marginal**
- 2 – acúmulo moderado de depósitos dentro da bolsa gengival ou no dente e margem gengival**
- 3 – abundância de placa**

Face\Dentes	28	27	26	25	24	23	22	21	11	12	13	14	15	16	17	18
D																
V																
M																
P																

Face\Dentes	38	37	36	35	34	33	32	31	41	42	43	44	45	46	47	48
D																
V																
M																
L																

II. Periodontite Crônica ()

1. Sondagem Periodontal

Face\Dentes	28	27	26	25	24	23	22	21	11	12	13	14	15	16	17	18
DV																
V																
MV																
DP																
P																
MP																

Face\Dentes	38	37	36	35	34	33	32	31	41	42	43	44	45	46	47	48
DV																
V																
MV																
DL																
L																
ML																

2. Recessão Gengival

Face\Dentes	28	27	26	25	24	23	22	21	11	12	13	14	15	16	17	18
DV																
V																
MV																
DP																
P																
MP																

Face\Dentes	38	37	36	35	34	33	32	31	41	42	43	44	45	46	47	48
DV																
V																
MV																
DL																
L																
ML																

III. Periodontite Agressiva ()

IV. Periodontite como manifestações de doenças sistêmicas

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO

Anexo D
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

I - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : ATROSCLEROSE CORONARIANA E CAROTÍDEA EM PORTADORES DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA PERIODONTAL

2. PESQUISADOR: Carolina Letícia Zilli Vieira
CARGO/FUNÇÃO: Cirurgiã-Dentista pesquisadora

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 75661

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor – Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

	SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	RISCO
MÉDIO			
	RISCO BAIXO X	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

O Sr(a) é portador(a) de uma doença chamada Hipercolesterolemia Familiar que provoca altos níveis de colesterol no sangue, dessa maneira há um aumento expressivo nos riscos de doenças do coração (infarto, angina). O objetivo desta pesquisa é avaliar se a presença de infecção e inflamação na gengiva (doença periodontal) pode interferir e/ou até acelerar essas alterações causadas pelos altos valores de colesterol, sendo assim uma extensão do protocolo de pesquisa em que o Sr(a) realizou exames de sangue, ultra-som das carótidas e tomografia computadorizada sem injeção de contraste. A Doença Periodontal crônica está entre as mais importantes causas de dor, desconforto e perda dos dentes em adultos. Reconhecida como uma infecção causada por tipos específicos bactérias e vírus, a Doença Periodontal pode acelerar diretamente ou indiretamente o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. A **avaliação odontológica** que será realizada nesse estudo tem como objetivo detectar e orientar o Sr(a) sobre suas condições orais, dentre essas a presença ou ausência de doenças periodontais, aguda ou crônica. A avaliação será feita através de um questionário composto por questões e por um exame clínico detalhado das condições orais. O Sr(a) será orientado posteriormente sobre formas corretas de higienização e, se necessário, receberá encaminhamento para tratamento odontológico em seu dentista particular ou na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. A participação é totalmente voluntária e você pode se recusar a participar do estudo a qualquer momento, ou sair do mesmo, sem perder quaisquer benefícios ou tratamento nesta instituição. O paciente não vai ter nenhum custo para a realização dos exames realizados nesta pesquisa.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
 2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
 3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
 4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
 5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof.Dr. Raul Dias dos Santos Filho. T:3069-5320 Av. Dr. Eneas C. Aguiar nº 44 - 2º andar - Bl. 2 - Sala14

Prof. Dr. Bruno Caramelli InCor – InCor - Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 AB – 3069.5376

Dra. Carolina Letícia Zilli Vieira - InCor - Av Dr. Eneas de Carvalho Aguiar,44 AB -- 3069.5376

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

APÊNDICE 3

GRÁFICOS E TABELAS

APÊNDICE 3

TABELA 1: ANÁLISE DA PRESENÇA DE CAC NOS GRUPOS ESTUDADOS

Categorias Agat

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	67	59,3	65,7	65,7
	> 0	35	31,0	34,3	100,0
	Total	102	90,3	100,0	
Missing	System	11	9,7		
Total		113	100,0		

Crosstab

			Grupo		Total
			Controle	HF	
Categorias Agat	0	Count	17	50	67
		% within Grupo	85,0%	61,0%	65,7%
	> 0	Count	3	32	35
		% within Grupo	15,0%	39,0%	34,3%
Total		Count	20	82	102
		% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

P = 0,064 (Teste Exato)

TABELA 2: AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA DP NOS TRÊS GRUPOS DISTINTOS

Crosstab

			Grupo		Total
			Controle	HF	
Infecção Periodontal	Gengivite/Saudável	Count	6	2	8
		% within Grupo	19,4%	2,6%	7,3%
	Periodontite inicial	Count	15	26	41
		% within Grupo	48,4%	33,3%	37,6%
	Periodontite grave	Count	10	50	60
		% within Grupo	32,3%	64,1%	55,0%
Total		Count	31	78	109
		% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

Infecção Periodontal

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Gengivite/Saudável	8	7,1	7,3	7,3
	Periodontite inicial	41	36,3	37,6	45,0
	Periodontite grave	60	53,1	55,0	100,0
	Total	109	96,5	100,0	
Missing	System	4	3,5		
Total		113	100,0		

P = 0,001 (Qui-quadrado)

TABELA 3: POTENCIAL DE EXPOSIÇÃO DO HOSPEDEIRO À DOENÇA PERIODONTAL

Maior exposição

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Até 15%	68	60,2	63,6	63,6
	Maior que 15%	39	34,5	36,4	100,0
	Total	107	94,7	100,0	
Missing	System	6	5,3		
Total		113	100,0		

Crosstab

			Grupo		Total
			Controle	HF	
Maior exposição	Até 15%	Count	25	43	68
		% within Grupo	80,6%	56,6%	63,6%
	Maior que 15%	Count	6	33	39
		% within Grupo	19,4%	43,4%	36,4%
Total		Count	31	76	107
		% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

P = 0,026 (Teste Exato)

TABELA 4: AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE PERDA CLÍNICA DE INSERÇÃO

Categorias de perda clínica de inserção

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Perda clínica moderada (10 a 30%)	4	3,5	3,8	3,8
	Perda clínica grave (>=30%)	102	90,3	96,2	100,0
	Total	106	93,8	100,0	
Missing	System	7	6,2		
Total		113	100,0		

Crosstab

			Grupo		Total
			Controle	HF	
Categorias de perda clínica de inserção	Perda clínica moderada (10 a 30%)	Count	3	1	4
		% within Grupo	9,7%	1,3%	3,8%
	Perda clínica grave (>=30%)	Count	28	74	102
		% within Grupo	90,3%	98,7%	96,2%
Total		Count	31	75	106
		% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

P = 0,074 (Teste Exato)

TABELA 5: AVALIAÇÃO DA INFLAMAÇÃO GENGIVAL

Inflamação Gengival (IG)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Sem inflamação	16	14,2	14,7	14,7
	Com inflamação	93	82,3	85,3	100,0
	Total	109	96,5	100,0	
Missing	System	4	3,5		
Total		113	100,0		

Crosstab

			Grupo		Total
			Controle	HF	
Inflamação Gengival (IG)	Sem inflamação	Count	5	11	16
		% within Grupo	16,1%	14,1%	14,7%
	Com inflamação	Count	26	67	93
		% within Grupo	83,9%	85,9%	85,3%
Total		Count	31	78	109
		% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

P = 0,771 (Teste Exato)

TABELA 6: AVALIAÇÃO DO NÚMERO DE DENTES REMANESCENTES

Dentes remanescentes

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	17 ou mais	95	84,1	84,1	84,1
	16 ou menos	18	15,9	15,9	100,0
	Total	113	100,0	100,0	

Crosstab

			Grupo		Total
			Controle	HF	
Dentes remanescentes	17 ou mais	Count	29	66	95
		% within Grupo	93,5%	80,5%	84,1%
	16 ou menos	Count	2	16	18
		% within Grupo	6,5%	19,5%	15,9%
Total		Count	31	82	113
		% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

P = 0,147 (Teste Exato)

TABELA 7: PCR X PERIODONTITE GRAVE E LEUCÓCITOS X PERIODONTITE GRAVE: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS

Between-Subjects Factors

		Value Label	N
Grupo	0	Controle	27
	1	HF	79
Infecção Periodontal	1	Gengivite/Saudável	5
	2	Periodontite inicial	37
	3	Periodontite grave	64

Descriptive Statistics

Dependent Variable: LN_PCR

Grupo	Infecção Periodontal	Mean	Std. Deviation	N
Controle	Gengivite/Saudável	.56	.899	3
	Periodontite inicial	-.28	.914	13
	Periodontite grave	.12	.805	11
	Total	-.02	.882	27
HF	Gengivite/Saudável	-1.52	.444	2
	Periodontite inicial	.48	1.085	24
	Periodontite grave	.63	1.106	53
	Total	.53	1.132	79
Total	Gengivite/Saudável	-.27	1.322	5
	Periodontite inicial	.21	1.079	37
	Periodontite grave	.54	1.072	64
	Total	.39	1.097	106

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: LN_PCR

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	17.211 ^b	5	3.442	3.157	.01	.136	15.783	.865
Intercept	8.53E-005	1	8.53E-005	.000	.993	.000	.000	.050
grupo	.625	1	.625	.573	.45	.006	.573	.116
cal_ps	3.700	2	1.850	1.696	.185	.033	3.393	.349
grupo * cal_ps	8.493	2	4.246	3.894	.02	.072	7.788	.691
Error	109.049	100	1.090					
Total	142.238	106						
Corrected Total	126.260	105						

a. Computed using alpha = .05

b. R Squared = .136 (Adjusted R Squared = .093)

Between-Subjects Factors

		Value Label	N
Grupo	0	Controle	27
	1	HF	78
Infecção Periodontal	1	Gengivite/Saudável	6
	2	Periodontite inicial	35
	3	Periodontite grave	64

Descriptive Statistics

Dependent Variable: Leucócitos

Grupo	Infecção Periodontal	Mean	Std. Deviation	N
Controle	Gengivite/Saudável	7450.0000	1109.05365	4
	Periodontite inicial	6266.6667	993.00584	12
	Periodontite grave	6109.0909	1361.21603	11
	Total	6377.7778	1218.55316	27
HF	Gengivite/Saudável	6600.0000	141.42136	2
	Periodontite inicial	6804.3478	1451.16826	23
	Periodontite grave	7323.3962	2170.76993	53
	Total	7151.7949	1961.75229	78
Total	Gengivite/Saudável	7166.6667	966.78160	6
	Periodontite inicial	6620.0000	1322.38643	35
	Periodontite grave	7114.6875	2096.85249	64
	Total	6952.7619	1826.50175	105

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Leucóцитos

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^a
Corrected Model	22503387.6 ^b	5	4500677.515	1.373	.241	.065	6.866	.467
Intercept	1666942511	1	1666942511	508.634	.000	.837	508.634	1.000
grupo	824639.162	1	824639.162	.252	.617	.003	.252	.079
cal_ps	1314597.466	2	657298.733	.201	.819	.004	.401	.080
grupo * cal_ps	5722897.351	2	2861448.676	.873	.421	.017	1.746	.197
Error	324451911	99	3277292.035					
Total	5422749600	105						
Corrected Total	346955299	104						

^a. Computed using alpha = .05

^b. R Squared = .065 (Adjusted R Squared = .018)