

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

ADRIANA PAIVA CAMARGO SARAIVA

Periodontite e aterosclerose: a busca de evidências

Ribeirão Preto
2010

ADRIANA PAIVA CAMARGO SARAIVA

Periodontite e aterosclerose: a busca de evidências

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências junto ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Linha de Pesquisa: Processo de cuidar do adulto com doenças agudas e crônico-degenerativas.

Orientadora: Profa. Dra. Eugenia Velludo Veiga

Ribeirão Preto
2010

Autorizo a reprodução e divulgação total e parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Enfermagem
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Saraiva, Adriana Paiva Camargo
Periodontite e aterosclerose: a busca de evidências / Adriana Paiva Camargo Saraiva; orientadora Eugenia Velludo Veiga. Ribeirão Preto, 2010.
107f.: il.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, 2010.

1. Periodontite; 2. Aterosclerose; 3. Endotoxemia; 4. Inflamação; 5. Função endotelial; 6. Prática Baseada em Evidências.

SARAIVA, Adriana Paiva Camargo
Periodontite e aterosclerose: a busca de evidências

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências junto ao
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
Fundamental. Linha de pesquisa: Processo de
cuidar do adulto com doenças agudas e crônico-
degenerativas

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

*Aos meus pais, Fernando e Maria Angela;
Ao meu marido, Fábio;
E aos meus filhos, Felipe e Vitor,
Com amor, admiração e gratidão
Pelo carinho, incentivo, compreensão e
Incondicional apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho.*

Agradecimentos

A Deus

“Você se fez presente em todos os momentos, firmes ou trêmulos. E passo a passo pude sentir a Sua mão na minha, transmitindo-me a segurança necessária para enfrentar meu caminho a seguir... Sua presença é qualquer coisa como a luz e a vida, e sinto que, em meu gesto, existe o Seu e em minha voz, a Sua voz.” Vinícius de Moraes

*Aos meus queridos pais, Fernando e Maria Angela,
por preencherem a minha vida com amor e carinho; e sacrificarem seus sonhos para iluminar meu caminho com a luz mais brilhante que puderam encontrar: o estudo.*

*Aos meus amados filhos Felipe e Vitor,
por me ensinarem o verdadeiro significado do amor e preencherem minha vida com alegria.*

*Ao meu amor, Fábio,
por ser especialmente carinhoso e companheiro.*

*Ao “vovô Elson” e “vovó Lu”,
pelo carinho, incentivo, desprendimento e firmeza nas orações.*

A Profa. Dra. Eugenia Velludo Veiga pela amizade e apoio incondicional.

A Profa. Dra. Denise de Andrade pela bondade e entusiasmo que me motivaram e fizeram acreditar que eu seria capaz!

A Profa. Dra. Cristina Maria Galvão pela solidariedade e colaboração.

A minha família pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos pelo incentivo e pela torcida!

A ESCOLA DE PINTURA

Outro dia um amigo me perguntou o que eu acho que é a vida.

Resposta difícil, não é? Vou contar como respondi.

Imagine uma escola de pintura. Ao entrar, você recebe uma tela em branco e encontra vários alunos pintando. Muitos estão trabalhando há anos, e os quadros são de todos os tipos, desde obras maravilhosas até telas completamente destruídas. As tintas, os pincéis e os materiais de pintura estão espalhados pela sala, alguns bem acessíveis, outros em locais difíceis. Apesar de ser uma escola, não há professores. É tudo por sua conta. O que você faria nessa situação? Pegaria qualquer pincel e simplesmente espalharia tintas em sua tela? Observaria os que estão trabalhando e tentaria imitar alguém talentoso? Juntaria sua tela à de outras pessoas e pintaria um grande painel em equipe? Tentaria criar uma obra original e aprender com seus próprios erros? Utilizaria apenas os materiais mais acessíveis ou batalharia para conseguir também os mais difíceis?

Volto a perguntar, o que você faria?

Na minha opinião, a vida é como esta escola de pintura. As pinceladas são as nossas ações.

Às vezes, damos pinceladas de mestre. Usamos o tipo certo de pincel, a mistura correta das cores e movimentos precisos. São as nossas boas ações. Aquelas que nos fazem dormir tranquilos e com um sorriso nos lábios.

Outras vezes, borramos todo o nosso quadro e pensamos: “Argh! Estraguei tudo. Não tem mais jeito”. Desejamos até jogar a tela fora e parar tudo. Vamos dormir arrasados e querendo morrer.

É nesta hora que precisamos lembrar da escola de pintura. Não se desespere. Por mais borrado que seu quadro esteja, você sempre pode pegar um pincel limpo, as tintas certas e pintar por cima.

Se você disse algo ruim para alguém, peça perdão. Se fez algo que não deveria, volte lá e conserte. Se deixou passar uma oportunidade de elogiar, procure a pessoa ou pegue o telefone e faça o elogio. Se teve vontade de acariciar alguém e não o fez, faça-o na próxima vez que encontrá-lo(a) e diga-lhe apenas que está acertando seu quadro — tenho certeza de que você será compreendido.

A única coisa que você não deve fazer é deixar os borrões aparecendo. Não interessa quão antigos eles sejam. Se estiverem lá, corrija-os. É corrigindo que aprendemos a não cometê-los e nos tornamos artistas cada vez melhores.

Fazendo assim, não importa se teremos mais duzentos anos ou apenas mais um dia para nossa pintura. Quando formos chamados para expô-la, ela estará perfeita. Talento, tenho certeza, todos nós temos.

Roberto Lopes

RESUMO

SARAIVA, A. P. C. **Periodontite e aterosclerose: a busca de evidências**. 2010. 107f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

As doenças cardiovasculares (DCV) de origem aterosclerótica estão entre as principais causas de morbimortalidade cardiovascular. A periodontite, por meio de bacteremia e endotoxemia, tem sido apontada como possível fator de risco para início e progressão da aterosclerose. A proposta desta revisão foi buscar, reunir e analisar evidências científicas atuais de nível I e II sobre a associação entre periodontite e aterosclerose em seres humanos. As bases de dados consultadas foram: Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), registro Cochrane de ensaios controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials – Central*) e registro Cochrane de revisões sistemáticas (*Cochrane Databasis of Systematic Reviews – CDSR*). Foram identificados 532 estudos, sendo 22 elegíveis, dos quais nove atenderam aos critérios de inclusão. A amostra foi composta por 100% de ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC). Oito estudos (89%) avaliaram o efeito do tratamento periodontal quanto aos parâmetros clínicos periodontais e marcadores relacionados à fisiopatologia da aterosclerose, em três destes (37,5%) o efeito do tratamento periodontal foi testado com antibioticoterapia e um (11%) avaliou o efeito somente da antibioticoterapia. Sete (78%) avaliaram níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) antes e após o tratamento periodontal, em quatro (57%) houve redução deste marcador nas avaliações posteriores a seis semanas. Cinco (55,5%) avaliaram níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), dos quais três (60%) relataram redução após mais de um mês do tratamento periodontal. Fatores lipídicos foram avaliados em três estudos (33%) e todos relataram melhoria significativa após tratamento periodontal. Evidências científicas de nível II apontam que a periodontite parece provocar alterações nos marcadores sistêmicos relacionados à fisiopatologia da aterosclerose podendo o tratamento periodontal ser benéfico para controlar marcadores séricos de risco para aterosclerose, com resultados significativos em casos mais severos de periodontite e para os marcadores lipídicos.

Palavras-chave: Periodontite; Aterosclerose; Endotoxemia; Inflamação; Função endotelial; Prática Baseada em Evidências.

ABSTRACT

SARAIVA, A. P. C. **Periodontitis and atherosclerosis: the search for evidence.** 2010. 107f. Thesis (Doctoral degree) – Ribeirão Preto College of Nursing at University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Cardiovascular diseases (CVD) caused by atherosclerosis are among the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality. Periodontitis through bacteremia and endotoxemia has been identified as a possible risk factor for initiation and progression of atherosclerosis. The purpose of this review was to seek, gather and analyze evidence of level I and II available in the literature on the association between periodontitis and atherosclerosis in the last ten years. The databases were consulted: Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System), Cochrane register of controlled trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials - Central) and record Cochrane systematic reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR). We identified 532 studies, of which 22 eligible, of which 9 met the inclusion criteria. The sample consisted of 100% of randomized controlled trials (ECRC). Eight studies (89%) evaluated the effect of periodontal treatment on the clinical periodontal parameters and markers related to the pathophysiology of atherosclerosis in these three (37.5%) the effect of periodontal treatment has been tested with antibiotics and one (11%) evaluated only the effect of antibiotic therapy. Seven (78%) evaluated serum levels of C-reactive protein (CRP) before and after periodontal treatment in four (57%) decreased this marker in subsequent evaluations to six weeks. Five (55.5%) evaluated serum levels of interleukin-6 (IL-6), of which three (60%) reported a decrease after more than a month of periodontal treatment. Lipid factors were evaluated in three studies (33%) and all reported significant improvement after periodontal treatment. Strong scientific evidence (Level II) indicate that periodontitis seems to cause changes in systemic markers related to the pathophysiology of atherosclerosis, periodontal treatment may be beneficial to control serum markers for atherosclerosis, with significant results in more severe cases of periodontitis and the lipid markers.

Keywords: Periodontitis, Atherosclerosis, Endotoxemia, Inflammation, Endothelial function, Evidence-Based Medicine.

RESUMÉN

SARAIVA, A. P. C. **La periodontitis y la aterosclerosis: la búsqueda de evidencias.** 2010. 107f. Tesis (Doctorado) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) causada por la aterosclerosis se encuentran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Periodontitis través de la bacteriemia y endotoxemia ha sido identificado como un posible factor de riesgo para la iniciación y progresión de la aterosclerosis. El objetivo de esta revisión fue a buscar, recopilar y analizar la evidencia de nivel I y II disponibles en la literatura sobre la asociación entre la periodontitis y la aterosclerosis en los últimos diez años. Las bases de datos se ha consultado: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System), el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials - Central) y registro de revisiones sistemáticas de Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR). Se identificaron 532 estudios, de los cuales 22 elegibles, de los cuales 9 cumplieron con los criterios de inclusión. La muestra consistió en 100% de los ensayos controlados aleatorios. Ocho estudios (89%) evaluaron el efecto del tratamiento periodontal en los parámetros clínicos periodontales y los marcadores relacionados con la fisiopatología de la aterosclerosis en estos tres (37,5%) el efecto del tratamiento periodontal ha sido probado con antibióticos y uno (11%) evaluaron sólo el efecto de la terapia con antibióticos. Siete (78%) evaluaron los niveles séricos de proteína C-reactiva (PCR) antes y después del tratamiento periodontal en cuatro (57%) disminuyó este indicador en las evaluaciones posteriores a seis semanas. Cinco (55,5%) evaluaron los niveles séricos de interleucina-6 (IL-6), de los cuales tres (60%) reportaron una disminución después de más de un mes de tratamiento periodontal. Factores lipídicos fueron evaluados en tres estudios (33%) y todos informaron una mejoría significativa después del tratamiento periodontal. Hay pruebas científicas sólidas (Nivel II) indican que la periodontitis parece causar cambios en los marcadores sistémicos relacionados con la fisiopatología de la aterosclerosis, el tratamiento periodontal puede ser beneficiosa para el control de los marcadores séricos para la aterosclerosis, con resultados significativos en los casos más severos de la periodontitis y la los marcadores de lípidos.

Palabras-llave: La Periodontitis, la Aterosclerosis, Endotoxemia, Inflamación, la Función endotelial, la Práctica Basada en Evidencias.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos estudos segundo a qualidade metodológica dos ECRC incluídos na revisão sistemática. Ribeirão Preto, 2009.....	50
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Classificação dos níveis de evidência de acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2005).....	31
Quadro 2 -	Estratégia de busca das referências bibliográficas obtidas de acordo com os cruzamentos dos descritores controlados e não controlados quanto às bases de dados e tipo de estudo.....	43
Quadro 3 -	Publicações agrupadas quanto à base de dados, graduação dos autores, país de origem, idioma, tipo de instituição sede, delineamento de pesquisa e nível de evidência de acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2005).....	48
Quadro 4 -	Distribuição dos estudos quanto ao método, população, intervenção, controle e desfechos.....	51
Quadro 5 -	Quadro sinóptico do estudo 01	56
Quadro 6 -	Quadro sinóptico do estudo 02	57
Quadro 7 -	Quadro sinóptico do estudo 03	58
Quadro 8 -	Quadro sinóptico do estudo 04	59
Quadro 9 -	Quadro sinóptico do estudo 05	60
Quadro 10 -	Quadro sinóptico do estudo 06	61
Quadro 11 -	Quadro sinóptico do estudo 07	62
Quadro 12 -	Quadro sinóptico do estudo 08	63
Quadro 13 -	Quadro sinóptico do estudo 09	64
Quadro 14 -	Marcadores e fatores envolvidos na fisiopatologia da aterosclerose de acordo com Hackam e Anand (2003).....	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho esquemático do processo de formação da placa aterosclerótica.....	19
Figura 2 - Sequência da formação do biofilme.....	20
Figura 3 - Diagrama de aderência bacteriana à superfície dentária.....	21
Figura 4 - Desenho esquemático da evolução da periodontite.....	22
Figura 5 - Desenho esquemático do recrutamento de monócitos e formação de células espumosas.....	26
Figura 6 - Amostragem da revisão sistemática. Ribeirão Preto, 2009.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	<i>American Association of Periodontology</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CDSR	<i>Cochrane Databasis of Systematic Review</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CV	Cardiovascular
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
ECRC	Ensaio Clínico Randomizado Controlado
EUA	Estados Unidos da América
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
IL	Interleucina
LPS	Lipopolissacarídeo
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMP	Metaloproteinase da Matriz
OBE	Odontologia Baseada em Evidências
PBE	Prática Baseada em Evidências
PCR	Proteína C-Reativa
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Saúde bucal e doenças cardiovasculares: breves apontamentos.....	19
1.2. Aterosclerose e inflamação.....	25
1.3. Referencial teórico-metodológico.....	28
1.4. Relevância do estudo.....	31
2. OBJETIVOS	33
2.1. Objetivo geral.....	34
2.2. Objetivos específicos.....	34
3. PROCEDIMENTO METODOLÓGICO	35
3.1. Tipo de estudo: revisão sistemática.....	36
3.1.1. Pergunta da revisão sistemática.....	39
3.1.1.1. Conceitos adotados.....	39
3.1.2. Amostragem.....	40
3.1.3. Categorização dos estudos.....	44
3.1.4. Análise dos dados.....	45
3.1.5. Apresentação dos resultados e discussão.....	45
3.1.6. Apresentação da revisão.....	46
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
4.1. Desfechos clínicos.....	65
4.1.1. Parâmetros clínicos periodontais.....	65
4.1.2. Eventos cardiovasculares recorrentes.....	68
4.2. Marcadores intermediários.....	69
4.2.1. Marcadores locais – Vasomoção.....	69
4.2.2. Marcadores sistêmicos.....	70
4.2.2.1. Marcadores inflamatórios.....	71
4.2.2.2. Marcadores de hemostasia.....	75
4.2.2.3. Fatores lipídicos.....	76
4.2.2.4. Outros fatores – Metaloproteinase da Matriz (MMP).....	78
5. CONCLUSÕES	79
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	83

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
APÊNDICE	101
APÊNDICE A – Referências dos estudos incluídos na revisão sistemática	102
ANEXOS	103
ANEXO A – Instrumento para coleta de dados.....	104
ANEXO B – Instrumento de Jadad et al. (1996) para avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados controlados.....	107

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio e angina *pectoris* são doenças cardiovasculares (DCV) de origem aterosclerótica e encontram-se entre as principais causas de morbimortalidade. No Brasil, segundo dados do DATASUS, a taxa de mortalidade por doenças do aparelho circulatório em 2006 foi de 32%, sendo a mais prevalente entre os adultos com mais de 50 anos (BRASIL, 2006). Infarto agudo do miocárdio e as doenças cerebrovasculares lideram as causas de internação e de óbito, e estão associadas a elevados períodos de permanência hospitalar, repercutindo sobremaneira nos custos, gerando problemas econômicos e sociais para o país e para a sociedade (OLIVEIRA; KLEIN; SILVA, 2006).

As mudanças ocorridas nos perfis de saúde-doença nas últimas décadas, especialmente a partir da segunda metade do século 20, geraram crescente interesse científico pelos fatores associados às doenças crônicas. Tais mudanças no panorama de saúde têm estimulado o foco atual da medicina na prevenção fundamentada por evidências científicas, o que tem proporcionado novas possibilidades como o estudo dos fatores de risco para aterosclerose (GUS, 2007; OZ et al., 2007).

A aterosclerose é uma doença crônica, progressiva, e de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, caracterizada por um espessamento da camada sub-íntima das artérias musculares de médio e grande calibre, com obliteração da luz e diminuição do aporte sanguíneo (Figura 1). É também considerada fator de risco para eventos vasculares, cardiovasculares, cerebrovasculares e renais (IV DIRETRIZ..., 2007).

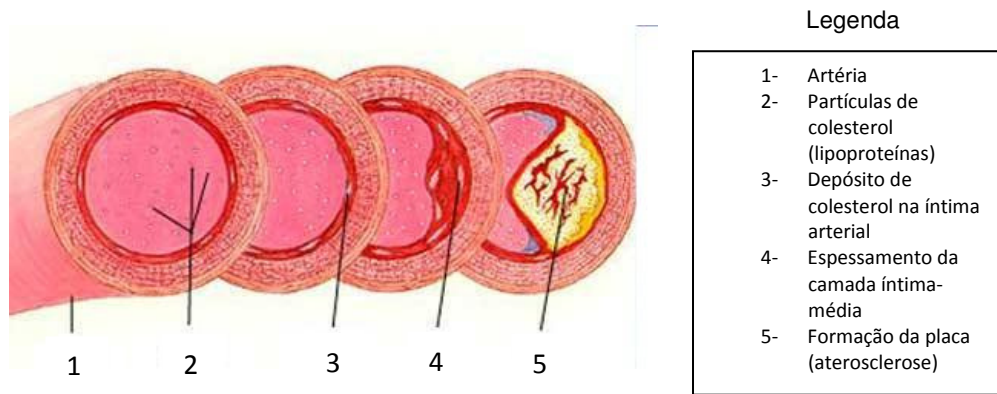


Figura 1. Desenho esquemático do processo de formação da placa aterosclerótica¹.

A etiologia da aterosclerose é complexa e, nas últimas décadas, a condição da saúde bucal tem sido apontada como um fator de extensa preocupação entre os pesquisadores. Nesse sentido, a literatura tem enfatizado diversos aspectos relacionados aos patógenos bucais e a origem da aterosclerose e eventos cardiovasculares. Entretanto, ainda não estão claras as questões relacionadas a causalidade do efeito da periodontite sobre os eventos cardiovasculares e este tema tem sido investigado em diversos centros de pesquisas em diferentes partes do mundo (PUSSINEN et al., 2007; PICONI et al., 2009; TONETTI et al., 2009).

1.1. Saúde bucal e doenças cardiovasculares: breves apontamentos

A condição da saúde bucal como fator de risco para diversas complicações na saúde integral do indivíduo é um desafio que precisa urgentemente ser vencido. Cabe mencionar que, em termos de microbiota bucal, presume-se que haja aproximadamente 550 a 600 espécies de bactérias na boca, além de vírus e fungos. Salienta-se que essa microbiota bucal co-existe harmonicamente com o hospedeiro, ou seja, mantém uma homeostasia microbiológica, denominada de comensalista, mas por diversos fatores, pode se tornar patogênica (SOCRANSKY et al., 1998).

Os principais agravos que acometem a saúde bucal e que têm sido objeto de estudos epidemiológicos em virtude de sua prevalência e gravidade são: a cárie

¹ Fundação Mayo de educação e pesquisa médica.

dentária e a doença periodontal, na qual incluem-se a gengivite e a periodontite (PACE, 2007).

Dentre as doenças periodontais, a periodontite e a gengivite são as mais prevalentes. Cerca de 10% da população adulta e 30% da população com mais de 50 anos são afetadas por periodontite (TUOMAINEN, 2009). A gengivite é uma inflamação gengival, de caráter reversível, caracterizada por vermelhidão gengival, decorrente do acúmulo de biofilme placa dental. Ambas são consideradas doenças infecto-inflamatórias (PAPAPANOU, 1999).

No que concerne ao desenvolvimento do biofilme, é importante ressaltar que este é constituído por uma comunidade estruturada de células microbianas aderidas a uma superfície envolta em uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares. Essa associação de microrganismos se constitui uma forma de proteção ao seu desenvolvimento, fomentando relações simbióticas, e, de tolerância aos antimicrobianos. A literatura sobre biofilme como fator de risco a saúde teve um avanço a partir da década de 90 (COSTERTON et al., 1995; DONLAN, 2002; HALL-STOODLEY; COSTERTON; STOODKLEY, 2004; FUX et al., 2005). Esses pesquisadores verificaram que a formação do biofilme envolve uma seqüência de eventos: aderência microbiana à superfície, proliferação celular, produção da matriz de substâncias poliméricas extracelulares e o desprendimento dos microrganismos. Dessa forma, podem causar infecção em outro sítio (Figura 2).

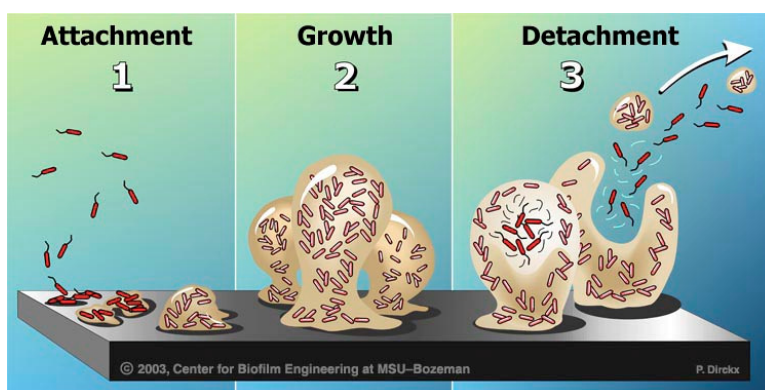


Figura 2. Sequência da formação do biofilme².

² Stoodley; Dirckx. The Center for Biofilm Engineering Image Library, USA, 2003

ao osso alveolar, a saber: gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar, cujo conjunto denomina-se periodonto. De acordo com Craig et al. (2003), respostas inflamatórias e imunológicas são desencadeadas pela presença de tais microrganismos e de seus subprodutos tóxicos que agridem o periodonto (Figura 4).

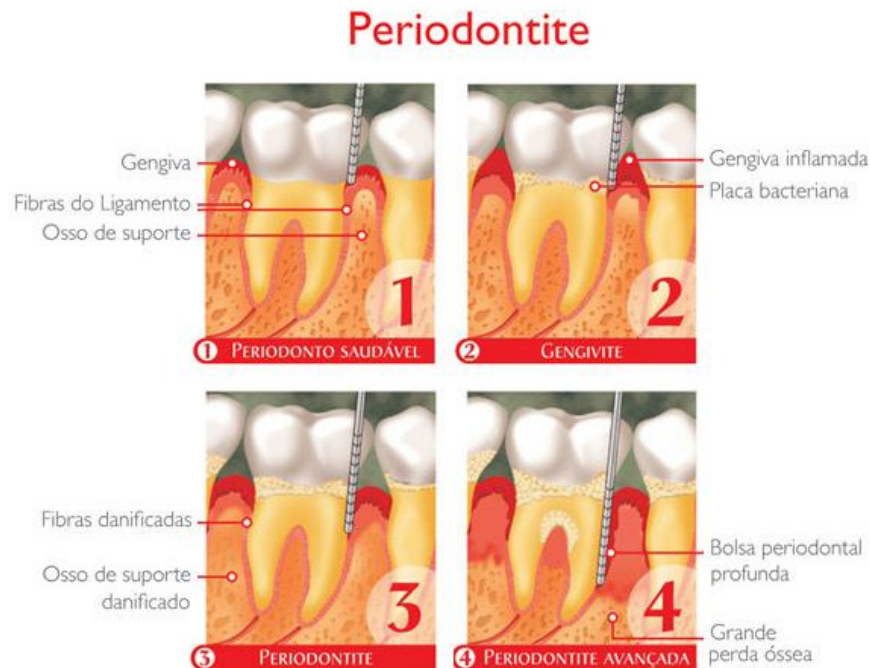


Figura 4. Desenho esquemático da evolução da periodontite⁴.

O lipopolissacarídeo (LPS) é considerado o principal subproduto tóxico dos microrganismos e está presente na parede celular dos periodontopatógenos Gram-negativos, dentre os quais destacam-se: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Tannerella forsythensis* (SOCRANSKY et al., 1998). A presença destes microrganismos na corrente sanguínea (bacteremia) ou de seus produtos tóxicos (endotoxemia) é responsável pela ativação de respostas inflamatórias e imunológicas que provocam uma resposta hiperlipidêmica e inicia muitos processos inflamatórios podendo induzir a agregação plaquetária, causar danos nas células endoteliais, proliferação do músculo liso e formação de ateromas, que obstruem progressivamente o diâmetro dos vasos (RIETSCHER et al., 1994).

⁴ Colgate Profissional. Cuidado Gengival. www.colgate.com.br. Acesso em: 20. 01. 2009.

Os LPS interagem com macrófagos, células B, células T, endotélio vascular e células do músculo liso induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e ativando moléculas de adesão (RICE et al., 2003).

Metaloproteinases da matriz (MMPs) também são liberadas na presença de LPS e exercem uma atividade importante na degradação da matriz extracelular do ligamento periodontal (KOLLTVEIT; ERIKSEN, 2001; MARGACCINI et al., 2009b).

Cena et al. (2008) demonstraram em estudo *in vitro* que a presença de LPS bacteriano no endotélio vascular contribui para disfunção vascular por meio do aumento significativo de MMPs. Este efeito foi minimizado pela administração de doxiciclina, derivado sintético da tetraciclina. Estudos como os de Kardara et al. (2006) e de Rentschler e Baxter (2008) sugeriram um potencial efeito protetor da doxiciclina na redução de riscos para incidentes de doença arterial coronariana, demonstrado pela inibição das MMPs.

Alem da endotoxemia, estudos como o de Haraszthy et al. (2000) evidenciaram a bacteremia, por meio da identificação do material genético de patógenos periodontais em placas ateroscleróticas, bem como de outros microrganismos como *Chlamydia pneumoniae* e afirmaram que eles podem ter participação no desenvolvimento e progressão da aterosclerose, contribuindo para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Estes resultados corroboram com os encontrados no estudo de Dias (2002), realizado no Brasil, que identificaram patógenos bucais nos cateteres-balões utilizados em angioplastias. Além disso, Saba-Chujfi et al. (2007) também detectaram associação positiva entre Interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR) periférica com a IL-6 e PCR intra-coronariana sugerindo o papel relevante de patógenos bucais na etiologia dos ateromas.

Estudos experimentais e clínicos relacionaram infecções virais e bacterianas como citomegalovírus e *C. pneumoniae* com aterosclerose, e a partir desses achados propõe-se que outras infecções constituam fatores de risco para doenças ateroscleróticas, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC). A teoria é de que a infecção de baixo grau seja a causa de inflamação relacionada à instalação e evolução da aterosclerose. As infecções periodontais são exemplos de infecções de baixo grau, propostas como fatores de risco para várias doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dentre as quais se destaca a doença arterial coronariana (VALTONEN, 1999; MEURMAN; SANZ; JANKET, 2004).

Em estudo de metanálise, Danesh (1999), evidenciou que a infecção por

Citomegalovírus, *C. pneumoniae* e *Helicobacter pylori* pode causar dano ao endotélio vascular e células do músculo liso levando à aterosclerose. Da mesma forma questiona-se: os patógenos bucais não poderiam também estar contribuindo para alteração do endotélio vascular, levando a lesão endotelial que ocorre no início da aterosclerose?

Alguns estudos em animais sinalizam o sucesso da relação de causalidade entre a periodontite e aterosclerose. Como exemplo, Miyakawa et al. (2004) observaram que a presença de *P. gingivalis* em murinos (roedores) aumenta a mobilidade das LDL, que por sua vez se ligam a proteínas específicas do patógeno. As LDL agregadas induzem o recrutamento de monócitos e formação de células espumosas. Brodala et al. (2005), observaram que suínos sensibilizados por *P. gingivalis* desenvolveram lesões ateroscleróticas independente da dieta hipercolesterolêmica. Tuomainen et al. (2008) demonstraram que inoculações séricas de *A. actinomycetemcomitans* em camundongos induziram a elevação dos níveis de PCR, MMP-9 e modificações em lipoproteínas pró-aterogênicas, como VLDL e LDL. De modo similar, Kuula et al. (2009) apontaram que a infecção periodontal por *P. gingivalis*, induzida em camundongos, foi associada a alterações sistêmicas inflamatórias e a fatores lipídicos (lipoproteínas), indicando seu envolvimento no início do processo aterosclerótico.

Chun et al. (2005) revisaram estudos experimentais *in vitro* e em animais e apontaram que o *P. gingivalis* contribui para a aterosclerose por meio da carga patogênica que pode ultrapassar o limiar individual e culminar em sequela clínica por meio de respostas inflamatórias, imunológicas e de hemostasia.

Embora os mecanismos dessa associação não estejam claramente entendidos, estudos observacionais relatam a presença de patógenos periodontais em placas ateroscleróticas, vistos por reação de polimerase em cadeia (HARASZTHY et al., 2000) presença de anticorpos séricos contra *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* (YAMAZAKI et al., 2007) bem como espessamento da camada íntima-média (PICONI et al., 2009), alterações na função endotelial (AMAR et al., 2003; BONETTI; LERMAN; LERMAN, 2003; HIGASHI et al., 2009) e nos níveis séricos de marcadores de inflamação, hemostasia e níveis plasmáticos de fatores lipídicos (KURAMITSU, 2003; SPAHR et al., 2006). Dados de uma metanálise de cinco estudos de coorte prospectivo, cinco de caso-controle e cinco transversais sugerem correlação positiva entre periodontite e doença arterial

coronariana (BAHEKAR et al., 2007).

Rufail et al. (2007) demonstraram níveis elevados de lipoproteínas aterogênicas em portadores de infecção periodontal e, em consequência, apontaram risco aumentado para DCV nestes indivíduos. Estudos soroepidemiológicos também têm mostrado uma associação entre anticorpos patógeno-específicos e aterosclerose (HARASZTHY et al., 2000; STELZEL et al., 2002; LALLA et al., 2003; PAJU et al., 2003; SCHILLINGER et al., 2006; PICONI et al., 2009).

Estudos tipo coorte prospectivo realizados com pacientes portadores de DCV, sugeriram que a exposição a patógenos bucais ou endotoxinas induzem a inflamação sistêmica podendo aumentar a morbimortalidade cardiovascular (DE STEFANO et al., 1993; MEURMAN; HAMALAEIN, 2006, PUSSINEN et al., 2007).

Blaizot et al. (2009), em estudo observacional, relataram que o risco de desenvolver DCV foi significativamente superior em indivíduos com doença periodontal, mas a redução do risco de eventos CV associados com o tratamento da periodontite continua a ser investigado. Desta forma, o desenvolvimento de novos estudos clínicos experimentais ainda são necessários para esclarecer efetivamente se a periodontite pode interferir no curso natural de DCV ou se é capaz de causar lesões endoteliais.

1.2. Aterosclerose e inflamação

Diante do exposto, a periodontite, através de bacteremia e endotoxemia, tem sido apontada como possível fator de risco para início e progressão da aterosclerose.

A teoria de que a aterosclerose pode ser desencadeada por um processo inflamatório despertou interesse sobre o papel que alguns agentes infecciosos podem ter no início ou modulação da formação de lesões ateromatosas, processo denominado aterogênese. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular devido a diversos fatores de risco como, por exemplo, elevação das LDL, consideradas aterogênicas. A disfunção endotelial, por sua vez, aumenta a permeabilidade da camada íntima às lipoproteínas plasmáticas favorecendo a retenção das mesmas no espaço endotelial. Uma vez retidas, as

partículas de LDL sofrem oxidação e causam a exposição de diversos neo-epítomos tornando-as imunogênicas. O depósito de lipoproteínas na parede arterial, processo-chave no início da aterogênese, ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma (IV DIRETRIZ..., 2007).

As moléculas de adesão são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a parede arterial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial onde se diferenciam em macrófagos, que por sua vez captam as LDL oxidadas. Os macrófagos cheios de lipídios são denominados de células espumosas e são considerados como principal componente de estrias gordurosas, lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose (Figura 5). A literatura tem enfatizado ainda que alguns mediadores da inflamação estimulam a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a camada íntima, passam a produzir citocinas, fatores de crescimento e matriz extracelular, que posteriormente formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica. Por sua vez a placa aterosclerótica plenamente desenvolvida é constituída por células componentes da matriz extracelular, por núcleo lipídico rico em colesterol, e a capa fibrosa rica em colágeno (IV DIRETRIZ..., 2007).

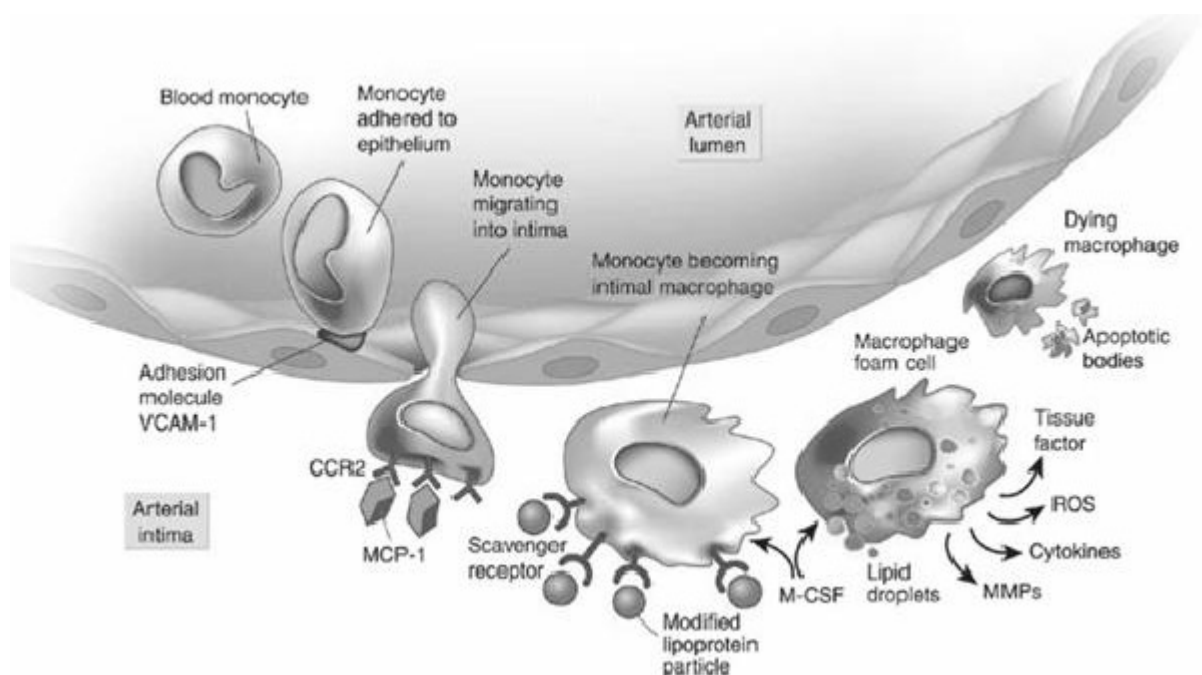


Figura 5. Desenho esquemático do recrutamento de monócitos e formação de células espumosas.⁵

⁵ Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, v. 420, p. 868-874, 2002.

As placas estáveis caracterizam-se pelo predomínio de colágeno, organizado em capa fibrosa espessa, escassas células antiinflamatórias e núcleo lipídico em proporções menores. Já as placas ateroscleróticas instáveis apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente nas suas bordas laterais, com excessiva atividade proteolítica, núcleo lipídico proeminente, e capa fibrótica tênue. A ruptura desta capa expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente. Esse processo também é conhecido como aterotrombose (LIBBY, 2002).

Dados epidemiológicos apontam que a ocorrência da aterosclerose encontra-se em grande parte da população que nem sempre apresenta tradicionais fatores de risco para aterosclerose, como hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes melito e tabagismo, levando ao desenvolvimento da doença arterial coronariana (DAC), considerada a mais importante manifestação clínica da aterosclerose (MEURMAN; SANZ; JANKET, 2004; ACCARINI; GODOY, 2006).

Desta forma, a teoria da aterosclerose de origem infecciosa, vem tomando espaço na literatura e mais recentemente incluem-se também as infecções associadas à periodontite (MATTILA et al., 1995; LOESCHE, 2000; GLURICH et al., 2002; FIEHN et al., 2005; BARILLI et al., 2006; PUSSINEN et al., 2007; KULLA et al., 2009; BUHLIN et al., 2009).

Outros indicadores “não tradicionais”, tais como marcadores de metabolismo lipoprotéico, de disfunção endotelial, de hemostasia e de inflamação são destacados na literatura também como possíveis fatores de risco para DCV (BERENSON, 1998; LIBBY, 2002; AGENO et al., 2008). Alterações nas concentrações desses marcadores também estão associadas com infecções agudas e crônicas, e nesse contexto, as infecções periodontais têm sido implicadas como um possível fator de risco na etiologia da doença coronária. (OZ et al., 2007). Muitos destes indicadores de risco podem encontrar-se relacionados ao processo de infecção e inflamação (OPARIL; OBERMAN, 1999; ACEVEDO; TAGLE; SIMPFENDORFER, 2001; HUMPHREY et al., 2008).

A PCR, um destes marcadores, mesmo em níveis moderados é considerado um possível preditor de risco para DCV. E a presença de patógenos bucais como *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *T. forsythensis* em infecções periodontais foi associada positivamente a níveis elevados de PCR (NOACK et al., 2001). Entretanto, Ioannidou, Malekzadeh e Dongari-Bagtzoglou (2006) reuniram ensaios clínicos

randomizados e estudos de coorte numa metanálise que não confirmou a hipótese de que o tratamento periodontal é capaz de influenciar na redução dos níveis de PCR.

Em pacientes portadores de doença periodontal sistematicamente saudáveis, tem sido destacado na literatura que a presença de marcadores biológicos em níveis elevados como fibrinogênio, MMPs, interleucinas e PCR tem estreitado a relação entre infecções bucais e DCV, inclusive com a redução após tratamento periodontal (MARCACCINI et al., 2009a, b; BUHLIN et al., 2009).

As doenças cardiovasculares e periodontais têm em comum uma base genética de suscetibilidade e importantes componentes comportamentais, como os hábitos relacionados principalmente à dieta, higiene e ao tabagismo. Ambas aumentam com o progredir da idade, ocorrem com maior frequência em pessoas com estratos socioeconômicos e culturais mais baixos, no gênero masculino, em diabéticos, em indivíduos com quadros de estresse psíquico e com importante predisposição genética. Fatores como estes podem ser potencialmente confundidores em estudos observacionais e melhor controlados em ECRC (BECK et al., 1999; HULLEY et al., 2008; OFFENBACHER et al., 2009).

1.3. Referencial teórico-metodológico

A prática baseada em evidências (PBE), movimento estruturado como facilitador da tomada de decisão, pode ser definida como um processo de busca, avaliação e aplicação de evidências científicas para o tratamento e gerenciamento de saúde (HAMER, 1999).

As evidências científicas são construídas de maneira sistemática, destacando-se a preocupação com a qualidade da informação durante este processo. A partir de 1970, o epidemiologista britânico Archie Cochrane se destacou em publicações pioneiras neste contexto, e suas idéias de prática baseada em evidência ganharam crescente aceitação. Em sua homenagem, seu nome posterga na Colaboração Cochrane, que consiste em uma organização que integra centros colaboradores de diversos países, com a finalidade de produzir e manter pesquisas, principalmente de revisões sistemáticas das mais importantes intervenções médicas

e de áreas afins (URSI, 2005; FABER, 2008).

A revisão sistemática é um recurso importante da PBE, que tem a finalidade de sintetizar as pesquisas disponíveis do tema investigado para direcionar a prática fundamentada no conhecimento científico (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003).

Na Medicina, um movimento denominado Medicina Baseada em Evidências (MBE) tem ajudado a ampliar a discussão sobre o ensino e a prática desta área. A MBE se traduz pela prática da medicina em um contexto em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica de forma a melhorar a qualidade da assistência médica. Na MBE, as dúvidas que surgem ao resolver problemas de pacientes são os principais estímulos para que se procure atualizar os conhecimentos (LOPES, 2000).

Na enfermagem, a PBE pode ser definida como o uso explícito e judicioso das informações obtidas em pesquisa, derivada da teoria para a tomada de decisões sobre o cuidado dispensado a indivíduos ou grupos de pacientes, considerando as necessidades e preferências individuais. Galvão (2002) afirma que a PBE pode contribuir para uma mudança na prática da assistência. A implementação da PBE na enfermagem implica no desenvolvimento e na aplicação de resultados de pesquisa na prática profissional (URSI, 2005).

Na área da Odontologia, a Odontologia Baseada em Evidências (OBE) consiste basicamente na formulação de uma questão clínica bem definida e procura na literatura odontológica os estudos relevantes e válidos cientificamente que respondam àquela questão. Em seguida devem-se avaliar criticamente os trabalhos identificados e, assim oferecer ao paciente a melhor evidência científica disponível, aproximando a pesquisa científica do dia-a-dia da prática clínica (HORLIANA et al., 2007).

Nas áreas da saúde de maneira geral, manter-se atualizado com os avanços científicos é uma tarefa complexa para a maioria dos profissionais. O tempo escasso entre as jornadas de trabalho, associado ao fluxo contínuo de pesquisas e informações sobre novas técnicas, testes, procedimentos, materiais e produtos, torna o processo de atualização um verdadeiro desafio. Neste cenário, a PBE vem se destacando nas duas últimas décadas (SUTHERLAND, 2004).

Deve ser observado que a evidência por si só, apenas nos permite tomar uma decisão clínica com mais subsídios. Os clínicos devem sempre visualizar a evidência no contexto de sua experiência clínica e das individualidades do seu paciente, e

então pesar os benefícios e os riscos, custos, e inconveniências de cada tratamento. Idealmente os valores e preferências do paciente também devem pesar nestas decisões (JAESCHKE et al., 2004).

Tal abordagem tem auxiliado a construção de protocolos clínicos e de diretrizes clínicas em diversas áreas da saúde, além de nortear o desenvolvimento de futuras pesquisas. A construção de protocolos ou o estabelecimento de práticas recomendadas por especialistas e publicadas em revistas especializadas, baseadas em evidências científicas, são recursos que podem possibilitar a melhoria da prática dos profissionais de saúde no cuidado de seus clientes (HORLIANA et al., 2007).

A chave para identificar uma evidência é formular uma questão clínica sucinta e objetiva. Formulada a pergunta clínica, o próximo passo será a procura da melhor evidência disponível nas bases de dados *online*.

Nas últimas décadas houve um aumento da quantidade de artigos científicos, mas infelizmente a qualidade dos mesmos é altamente variável. Muitas vezes a publicação de estudos pobremente desenhados e organizados, com falhas estatísticas e conclusões sem fundamentação científica é permitida, o que afeta diretamente sua validade (CHIAPPELLI et al., 2003).

No movimento da PBE, existem classificações hierárquicas que retratam a força das evidências encontradas nas pesquisas. As classificações consideram uma evidência de natureza forte ou fraca de acordo com o delineamento metodológico empregado na pesquisa. Assim, uma evidência é tão mais forte quanto maior for o rigor metodológico da pesquisa (URSI, 2005).

Na MBE o estudo clínico controlado randomizado é o delineamento de pesquisa mais adequado para avaliar a eficácia das intervenções em saúde, constituindo-se no “padrão-ouro” deste movimento, entretanto, na enfermagem este nível de evidência é restrito (CLOSS; CHEATER, 1999).

A qualidade da evidência é um aspecto crucial na PBE (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003). Uma evidência confiável é o produto de pesquisas clínicas bem desenhadas e bem controladas. Por isso é necessário saber diferenciar os níveis de pesquisa clínica disponíveis, pois segundo a OBE existe entre elas uma hierarquia que deve ser considerada (JAESCHKE et al., 2004).

De acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2005), em publicação recente, a qualidade das evidências foi classificada em sete níveis conforme o quadro a seguir:

Nível de evidência	Fontes de evidência
I	Revisão sistemática ou metanálise de todos os relevantes ECRC ou oriundos de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ECRC
II	Pelo menos um ECRC bem delineado.
III	Ensaio clínico bem delineado sem randomização
IV	Estudos de coorte e de caso-controle bem delineados.
V	Revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos.
VI	Um único estudo descritivo ou qualitativo.
VII	Opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas

ECRC= ensaio clínico randomizado controlado

Quadro 1. Classificação dos níveis de evidência de acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2005).

Classificação essa que permite aos clínicos utilizar as revisões sistemáticas, pois sumarizam os estudos melhor delineados, e por meio da conclusão possibilitam indicar a melhor evidência disponível no momento, que pode ser utilizada como guia para as decisões clínicas (JAESCHKE et al., 2004).

1.4. Relevância do estudo

Diante do exposto, buscando contemplar a tendência atual das áreas da saúde focadas na prevenção e fundamentadas em evidências científicas, a proposta deste estudo foi buscar e analisar criticamente as evidências científicas de nível I e II que sustentam a hipótese de que a presença de periodontite é um fator de risco para início e/ou progressão do processo aterosclerótico, ou seja, existe relação direta entre periodontite e aterosclerose.

Atualmente, a medicina periodontal é tema de grande importância para odontologia e medicina (MACHIAVELLI; PIO, 2008). Os profissionais que atuam nessas áreas e sua clientela podem progressivamente deixar de encarar as doenças periodontais como problemas restritos à cavidade bucal, pois as pesquisas aqui citadas demonstram que existe possibilidade de impacto negativo desse fator local

sobre a saúde geral. Logo, uma boca saudável pode contribuir para um corpo saudável. Mais trabalhos ainda são necessários para comprovar os resultados até aqui apresentados, principalmente através de estudos de intervenção que demonstrem que o tratamento das infecções bucais produza efeitos sistêmicos. Este é o momento de preocupar-nos com a maior fundamentação e divulgação para os profissionais da saúde e seu público dos conhecimentos já adquiridos, pois muitos ainda desconhecem o assunto. A sociedade deve estar ciente de que uma boca saudável é importante para a alimentação, auto-imagem, auto-estima, convívio social e, certamente, para risco reduzido de doenças sistêmicas.

Em suma, a associação entre as doenças periodontais e cardiovasculares parece estar cada vez mais evidente. Contudo, para influenciar a tomada de decisão e mudar paradigmas tanto na área médica como na odontológica são necessárias evidências científicas substanciais de nível I e II. De posse dessas evidências, os profissionais da saúde poderão aplicá-las na prática clínica e assim contribuir progressivamente com o decréscimo da incidência e prevalência dessas doenças e consequentemente, com a redução da morbimortalidade cardiovascular.

As evidências científicas que determinam mudanças na prática clínica devem ser baseadas nos desfechos saúde-doença. Dados de pesquisas que interferem em desfechos substitutos (marcadores fisiopatológicos, bioquímicos e outros) têm menor impacto direto na prática clínica, embora possam ser relevantes para melhor compreensão da doença e desenvolvimento de metodologias diagnósticas e terapêuticas.

Desta forma, identificar as evidências que possam, de fato, fundamentar que infecções bucais exercem um papel relevante nas doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica, torna-se primordial para o direcionamento da atenção à saúde bucal e cardiovascular no sentido da prevenção, tratamento e controle rigoroso das patologias bucais como importante medida a ser realizada na redução da morbimortalidade associada à DCV. As infecções bucais poderão ser cientificamente reconhecidas como fator de risco para DCV, aterosclerose e dislipidemias.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Analisar as evidências científicas atuais sobre a associação entre periodontite e aterosclerose em indivíduos adultos com a finalidade de subsidiar a prática clínica dos profissionais, bem como, fornecer elementos para a reflexão quanto ao foco da atenção em saúde bucal.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar os estudos com nível de evidência I e II disponíveis nos últimos dez anos sobre a associação entre periodontite e aterosclerose, quanto ao ano de publicação, autoria e idioma;
- Avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC);
- Identificar limitações e/ou vieses nos estudos incluídos na revisão sistemática.
- Analisar os principais desfechos determinantes de alterações clínicas e fisiopatológicas que sustentam a referida associação;
- Determinar a interferência do grau da periodontite e modalidade de tratamento nos resultados analisados;

Procedimento Metodológico

3. PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Para o alcance dos objetivos propostos realizou-se revisão sistemática, por ser considerado importante recurso da PBE. Os dados foram obtidos a partir dos resultados das pesquisas disponíveis na literatura que associavam periodontite e aterosclerose, no cenário da saúde.

As reflexões pontuadas e as fases descritas que compõem uma revisão sistemática apresentadas por Galvão et al. (2004) apoiaram o delineamento desse estudo. Acresce-se que também foram utilizados os estudos de Beraldo (2008) e Beraldo e Andrade (2008) considerando tratar-se de revisão sistemática sobre as implicações da saúde bucal no paciente crítico.

3.1. Tipo de estudo: Revisão sistemática

Os últimos trinta anos da história do homem são marcados por uma profunda transformação do tempo, da informação e da velocidade. A velocidade com a qual as informações em saúde são construídas e o acesso às mesmas impõem aos profissionais desta área, sejam eles clínicos, educadores ou pesquisadores, a contínua atualização do conhecimento.

O método de revisão sistemática permite reunir informações já existentes e de maneira sistematizada; sintetizar o conjunto de saberes com intuito de fundamentar evidências científicas que contribuem para o aprimoramento e busca de novos conhecimentos; sustenta o fundamento para identificar melhores e/ou piores intervenções; contribui com o raciocínio crítico e o julgamento de melhores evidências, favorecendo a busca por melhores resultados. É um método útil para influenciar a tomada de decisões com base em evidências científicas, em outras palavras é o elo entre as pesquisas e a prática clínica. Constitui-se em uma técnica científica objetiva, eficiente e reproduzível que permite extrapolar achados de estudos independentes, avaliar a consistência de cada um deles e explicar as possíveis inconsistências e conflitos. Além disso, tem a capacidade de aumentar a

acurácia dos resultados, melhorando a precisão das estimativas de efeito de uma determinada intervenção clínica (MULROW, 1994). Essa abordagem envolve a definição de um problema, a busca e avaliação crítica das evidências disponíveis, a implementação das evidências na prática clínica e a avaliação dos resultados obtidos (GALVÃO, 2002).

Definir a pergunta a ser pesquisada, identificar, reunir e selecionar os estudos pertinentes ao tema da pergunta, bem como avaliar a qualidade dos estudos e realizar a coleta e síntese dos dados obtidos são os passos que garantem a eficácia de uma revisão sistemática (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004; SILVEIRA, 2008).

A revisão sistemática vem sendo muito utilizada no alcance da fundamentação científica subsidiando a PBE, que consiste em uma forma de síntese dos resultados de pesquisas relacionados com um problema específico (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004).

As etapas a seguir apresentam a estrutura metodológica desse estudo:

Primeira etapa: Pergunta da revisão sistemática

A formulação da pergunta da revisão sistemática norteia as demais etapas deste método de pesquisa. É fundamental que seja clara e objetiva, pois a partir dela serão definidos os descritores controlados e palavras-chave utilizados na estratégia de localização dos estudos, e também quais os dados coletados em cada estudo selecionado.

Segunda etapa: Amostragem ou busca na literatura

Formulada a questão norteadora da revisão, o próximo passo consiste em localizar as publicações nas bases de dados selecionadas para a identificação dos estudos que serão analisados. Esta etapa é fundamental para a validade interna da revisão, na qual são estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, claramente expostos e discutidos.

Durante o procedimento de busca, face aos estudos encontrados, é plausível a reorganização dos critérios de inclusão/exclusão e até mesmo do problema (URSI, 2005).

Terceira etapa: Categorização dos estudos

Estabelecida a amostragem, os dados a serem extraídos de cada estudo são padronizados através de um instrumento elaborado e validado para esse fim, e devem incluir: tamanho da amostra, definição dos sujeitos, delineamento metodológico, mensuração das variáveis, métodos de análise e embasamento teórico e conceitual utilizado. Esta é considerada uma fase análoga a coleta de dados de qualquer pesquisa (GANONG, 1987).

Quarta etapa: Análise dos dados

A análise crítica dos dados extraídos requer uma abordagem organizada que inclui a categorização, ordenação e sumarização dos resultados obtidos nos estudos selecionados. Esta etapa é similar à análise dos dados de uma pesquisa primária e pode ser realizada de maneira descritiva.

No caso de contar com estudos homogêneos pode ser realizada a metanálise, que utiliza testes estatísticos cuja escolha depende da natureza dos dados que serão analisados. Os parâmetros mais utilizados são: Intervalo de Confiança a 95% (95% IC), Odds Ratio (OR) ou Risco Relativo (RR) e Redução de Risco Relativo (RRR). Atualmente outros métodos estatísticos como análise multivariada e meta-regressões estão sendo introduzidos (VAN-HOUWELINGEN et al., 2002; CLARK et al. 2007).

Quinta etapa: Apresentação dos resultados e discussão

Os dados extraídos são apresentados em quadros sinópticos, que contém as informações detalhadas de cada estudo, tais como: referência bibliográfica, tipo de estudo, variáveis que caracterizem os participantes, dados que indicam exposição ou intervenção e os efeitos associados que confirmem evidência dos resultados (BERALDO, 2008). Subsequentemente são discutidos e sintetizados à semelhança da discussão dos resultados de pesquisas primárias.

Sexta etapa: Apresentação da revisão

Para concluir a revisão, o conhecimento evidenciado nos estudos analisados é sintetizado devendo conter informações detalhadas e pertinentes que busquem responder à questão norteadora. Quanto melhor o delineamento dos estudos incluídos mais confiáveis e fidedignas serão as evidências (GANONG, 1987).

3.1.1. Pergunta da revisão sistemática

A formulação da pergunta da revisão sistemática tem fundamental importância, pois ela conduz o método da pesquisa. A partir da pergunta definem-se os descritores controlados e não-controlados (palavras-chave), a estratégia de busca para a localização dos estudos, os estudos a serem incluídos e os dados que necessitam ser coletados em cada estudo selecionado.

Desta forma, definiu-se como questão norteadora da pesquisa a seguinte pergunta, formulada com o intuito de atingir o objetivo proposto nesta revisão sistemática: **Quais são as evidências científicas da associação entre periodontite e aterosclerose?**

3.1.1.1. Conceitos adotados

Seguem os conceitos adotados dos temas abordados. De acordo com o MeSH, temos que:

Periodontite é uma condição patológica caracterizada por inflamação e perda de tecidos conjuntivos de suporte ao redor dos dentes. Isto pode envolver qualquer parte do periodonto. A periodontite é atualmente classificada pela progressão da doença (periodontite crônica; periodontite agressiva) ao invés da idade de início.

Aterosclerose caracteriza-se por espessamento e perda de elasticidade das paredes das artérias musculares médias e grandes com lesões na camada mais interna da artéria (íntima arterial). O processo da aterogênese inclui a retenção de lipoproteínas ricas em colesterol e sua ligação aos proteoglicanos na íntima arterial, a geração de moléculas pró-inflamatórias que macrófagos recrutam para o espaço subendotelial, formação de células espumosas e eventuais calcificações da parede arterial. Estas placas arteriais (ateromas) contêm carboidratos, sangue e cálcio.

3.1.2. Amostragem

Tendo como base as recomendações da Colaboração Cochrane, uma organização internacional sem fins lucrativos que visa oferecer suporte bibliográfico com acesso *on-line* às revisões sistemáticas relacionadas à MBE e suas áreas afins (HIGGINS ; GREEN, 2006), a busca de estudos foi realizada utilizando os recursos disponíveis nas principais bases de dados eletrônicas da literatura médica disponível, a saber: MEDLINE e duas bases de dados da biblioteca Cochrane, denominadas Registro Cochrane de Ensaio Controlado (*Cochrane Central Register of Controlled Trials* – Central) e Base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews* – CDSR).

A MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line*) é a principal base de dados na área médica e da saúde produzida pela *National Library of Medicine*. Esta base indexa referências bibliográficas e resumos de aproximadamente 4.600 títulos de revistas biomédicas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países. Reúne cerca de 11 milhões de registros da literatura, desde o ano de 1966. Engloba as áreas de medicina, enfermagem e odontologia, que são o foco deste estudo, dentre outras, como biomedicina, veterinária e ciências afins. O acesso às citações bibliográficas e aos resumos é gratuito por meio da pré-MEDLINE, conhecido como PubMed, e está disponível no endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

A Biblioteca Cochrane inclui diferentes bases de dados, dentre as quais se destaca a Cochrane de Revisões Sistemáticas (CDSR) e Registro Cochrane de Ensaio Controlado (Central), de principal interesse no presente estudo. Seu acesso é gratuito através da Biblioteca Virtual em Saúde, da BIREME, no endereço eletrônico <http://www.bireme.br>, que é um Centro Especializado da Organização Panamericana de Saúde estabelecido no Brasil desde 1967, contando com a colaboração do Ministério da Saúde, Ministério da Educação, Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e Universidade Federal de São Paulo.

As bases de dados eletrônicas propiciam a busca através dos descritores que são indexados por assunto. O descritor controlado é parte do vocabulário estruturado e organizado para facilitar o acesso à informação. Esses vocabulários são utilizados como uma espécie de filtro entre a linguagem descrita pelo autor e a

terminologia da área, autorizada e reconhecida mundialmente. Diante do exposto, o primeiro passo foi localizar esta terminologia (PELLIZZON, 2004).

A MEDLINE foi a precursora no estabelecimento dos descritores controlados, em 1963, através do recurso MeSH (*Medical Subject Headings*). A utilização deste recurso tem auxiliado a padronização da terminologia em saúde para a indexação nas principais bases de dados eletrônicas. Em 1986, a BIREME criou o DeCs (Descritores em Ciências da Saúde) adaptado do MeSH e apresentado em vocabulário trilingue (português, espanhol e inglês).

Após consulta ao MeSH, os descritores que contemplaram a pergunta deste estudo e auxiliaram na localização das pesquisas foram: periodontite (*periodontitis*), doença periodontal (*periodontal disease*), aterosclerose (*atherosclerosis*), endotoxemia (*endotoxemia*), lipoproteína de baixa densidade (LDL – *low density lipoprotein*), doenças vasculares (*vascular diseases*) e doença arterial coronariana (*coronary artery disease*).

As palavras-chave ou também denominados descritores não-controlados pertinentes ao estudo e que auxiliaram na localização das pesquisas foram: tratamento periodontal (*periodontal treatment*) e função endotelial (*endothelial function*).

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foram definidos previamente e são explicitados a seguir:

- Quanto ao delineamento de pesquisa: estudos com nível de evidência I e II, de acordo com a classificação proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2005).
- Quanto à população dos estudos: adultos, maiores de 19 anos, portadores de doença periodontal.
- Quanto ao tipo de intervenção dos estudos: tratamento periodontal e/ou antibioticoterapia que estabeleceram associação entre periodontite e aterosclerose.
- Quanto aos desfechos avaliados nos estudos: desfechos intermediários (biomarcadores relacionados à fisiopatologia da aterosclerose) ou de saúde-doença que estabeleceram associação entre as patologias pesquisadas. Estudos que relataram DCV relacionada com aterosclerose de origem não

infeciosa foram excluídos.

A busca na MEDLINE foi limitada, através de um recurso disponível nesta base de dados, inicialmente às publicações de estudos realizados em seres humanos maiores de 19 anos, nos idiomas inglês, espanhol e português, inseridos no domínio do pesquisador; e indexadas no período de janeiro de 1999 a julho de 2009, no intuito de analisar as mais recentes publicações que abordam o tema pesquisado. Posteriormente, através do mesmo recurso, limitou-se a busca por ensaios controlados randomizados (*randomized controlled trial*) e por revisões sistemáticas (*systematic reviews*).

As buscas nas bases da biblioteca Cochrane, a saber: Central e CDSR, foram realizadas através da mesma estratégia, porém sem os limites utilizados no MEDLINE devido à indisponibilidade do referido recurso.

As estratégias de localização nas bases de dados MEDLINE, Central e CDSR da Biblioteca Cochrane foram realizadas utilizando os operadores booleanos (*OR*, *AND* ou *NOT*) através da combinação dos descritores controlados e palavras-chave, como mostrado a seguir:

- a. *Periodontitis OR periodontal disease OR periodontal treatment*
- b. *Atherosclerosis OR endothelial function OR endotoxemia OR vascular diseases*
- c. *Combinação de a e b: (Periodontitis OR periodontal disease OR periodontal treatment) AND (Atherosclerosis OR endothelial function OR endotoxemia OR vascular diseases)*

A estratégia de busca utilizada neste estudo está apresentada no quadro a seguir:

Descritores	Bases de dados		
	MEDLINE	Central	CDSR
Periodontitis OR Periodontal disease OR periodontal treatment	10.743	2707	19
Atherosclerosis OR endothelial function OR endotoxemia OR LDL OR vascular diseases OR coronary artery disease	222.480	18.084	173
Busca combinada: (Periodontitis OR Periodontal disease OR periodontal treatment) AND (Atherosclerosis OR endothelial function OR endotoxemia OR LDL OR vascular diseases OR coronary artery disease)	521	11	0
Randomized controlled trial AND (Periodontitis OR Periodontal disease OR periodontal treatment) AND (Atherosclerosis OR endothelial function OR endotoxemia OR LDL OR vascular diseases OR coronary artery disease)	17	11	0
Systematic review AND (Periodontitis OR Periodontal disease OR periodontal treatment) AND (Atherosclerosis OR endothelial function OR endotoxemia OR LDL OR vascular diseases OR coronary artery disease)	5	0	0

Quadro 2. Estratégia de busca das referências bibliográficas obtidas de acordo com os cruzamentos dos descritores controlados e não-controlados quanto às bases de dados e tipo de estudo. Ribeirão Preto, 2009.

Inicialmente, os títulos e resumos de todas as referências da busca combinada entre os descritores relacionados à periodontite e os relacionados à aterosclerose foram revisados para identificar os estudos pertinentes à questão norteadora. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, segue a figura esquemática da amostragem (Figura 6).

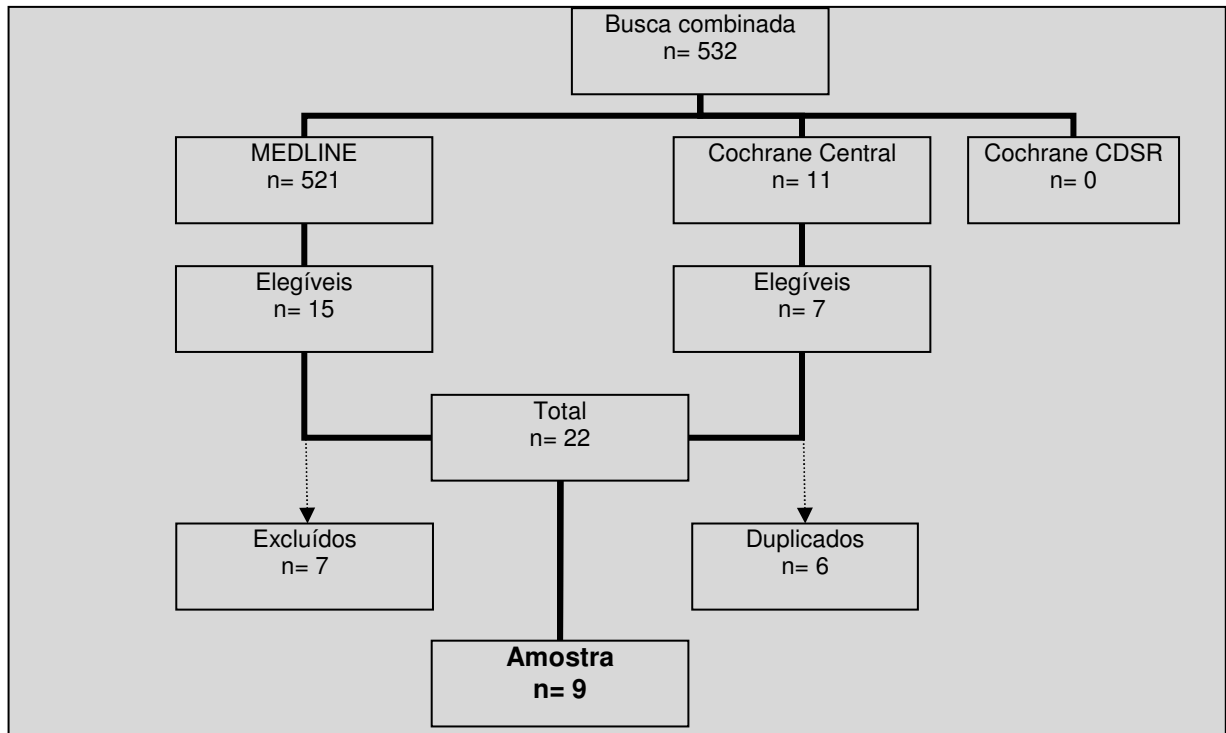


Figura 6. Amostragem da revisão sistemática. Ribeirão Preto, 2009.

3.1.3. Categorização dos estudos

Após a leitura criteriosa dos estudos selecionados, a coleta dos dados foi realizada de maneira sistematizada através de um instrumento (Anexo A) idealizado e validado por Ursi (2005), utilizado também por Silveira (2008) e Beraldo (2008). Salienta-se que foi solicitada autorização prévia do autor para utilização do referido instrumento, composto por cinco itens, a seguir:

- 1) Identificação (título do artigo, título do periódico, autores, país, idioma e ano de publicação);
- 2) Instituição sede do estudo;

- 3) Tipo de revista científica;
- 4) Características metodológicas do estudo (tipo de publicação, objetivo ou questão da investigação, amostra, tratamento dos dados, intervenções realizadas, resultados, análise, implicações e nível de evidência);
- 5) Avaliação do rigor metodológico (clareza na trajetória metodológica no texto), bem como identificação de limitações ou vieses.

3.1.4. Análise dos dados

Os dados coletados foram reunidos quanto às categorias específicas do instrumento utilizado e então analisados.

O critério de inclusão quanto ao delineamento para estudos de nível I e II permitiu reunir estudos de evidências fortes de acordo com a classificação de Melnyk e Fineout-Overholt (2005). Para a PBE este delineamento é vantajoso, pois seus resultados podem subsidiar a validação de intervenções clínicas e a fundamentação de associações, como no caso do presente estudo.

O método da revisão sistemática permite analisar sistematicamente as evidências disponíveis de modo descritivo ou, caso os estudos primários permitam, de modo estatístico. A metanálise é a revisão sistemática analisada através da aplicação de testes estatísticos em determinadas categorias de resultados dos estudos primários com o objetivo de integrá-los.

Nesta revisão, embora praticamente as mesmas variáveis tenham sido estudadas, cada estudo foi conduzido de maneira diferente e com os resultados publicados em formatos diferentes. Dada a heterogeneidade encontrada, a apresentação dos resultados e discussão foi realizada de maneira descritiva.

3.1.5. Apresentação dos resultados e discussão

A análise crítica dos dados categorizados está descrita a seguir de maneira descritiva em Resultados e Discussão, à semelhança deste item desenvolvido em

estudos primários.

3.1.6. Apresentação da revisão

A síntese dos dados analisados e discutidos segue no item Conclusão, também descrita à semelhança de estudos primários, porém buscando fornecer evidências da associação entre periodontite e aterosclerose que subsidiem a PBE e estimulem novos estudos clínicos, bem como, enfoquem os cuidados ao paciente portador de periodontite e/ou aterosclerose.

Resultados e Discussão

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra da revisão sistemática totalizou nove publicações das quais oito (89%) foram localizadas na base de dados MEDLINE e uma (11%) na Biblioteca Cochrane de ensaios clínicos controlados (Central). É pertinente informar que dentre as nove publicações, seis localizadas na Central já haviam sido selecionadas na MEDLINE. Ressalta-se que na base de registros Cochrane de revisões sistemáticas – CDSR nenhuma referência foi encontrada.

O quadro a seguir apresenta as publicações agrupadas quanto à base de dados, graduação dos autores, país de origem, idioma, tipo de instituição sede do estudo, periódico, delineamento de pesquisa e nível de evidência (Quadro 3).

Nº	Base de Dados	Graduação dos autores	País de origem	Idioma	Instituição sede	Periódico	Delineamento de pesquisa	Nível de evidência
1	CENTRAL	Odontólogos e biomédicos	Inglaterra	Inglês	Universidade	J Clin Periodontol	ECRC	II
2	MEDLINE E CENTRAL	Odontólogos	Inglaterra	Inglês	Universidade e hospital universitário	J Dent Res	ECRC	II
3	MEDLINE	Odontólogos e médicos	Finlândia	Inglês	Universidade e hospital universitário	Atherosclerosis	ECRC	II
4	MEDLINE E CENTRAL	Odontólogos, farmacêutico e médicos	Inglaterra	Inglês	Universidade e hospital universitário	N Engl J Med	ECRC	II
5	MEDLINE E CENTRAL	Odontólogos, farmacêutico e médicos	Turquia	Inglês	Universidade	J Clin Periodontol	ECRC	II
6	MEDLINE	Odontólogos e médicos	Turquia	Inglês	Universidade	South Med Assoc	ECRC	II
7	MEDLINE E CENTRAL	Odontólogos e médicos	Japão	Inglês	Universidade	J Clin Periodontol	ECRC	II
8	MEDLINE E CENTRAL	Odontólogos, médicos e estatísticos	Estados Unidos	Inglês	Multicêntrico	J Periodontol	ECRC	II
9	MEDLINE	Odontólogos e médicos	Brasil	Inglês	Universidade	J Periodontol	ECRC	II

ECRC= ensaio clínico randomizado controlado.

Quadro 3. Publicações agrupadas quanto à base de dados, graduação dos autores, país de origem, idioma, tipo de instituição sede do estudo, periódico, delineamento de pesquisa e nível de evidência de acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2005).

Quanto à autoria observa-se que um estudo foi escrito apenas por odontólogos, quatro por odontólogos e médicos, dois tiveram também a contribuição de farmacêuticos, além de odontólogos e médicos, os demais foram de autoria de odontólogos e biomédicos, e de odontólogos, médicos e estatísticos. A abordagem da PBE e os ECRC têm fornecido dados capazes de modificar o entendimento sobre a evolução natural das doenças (GUS, 2007) e, particularmente na temática deste

estudo, notam-se esforços de profissionais de diferentes áreas do saber na saúde (médicos, odontólogos, farmacêuticos, biomédicos, estatísticos, entre outros) para testar a relação de causa entre periodontite e aterosclerose, ambos temas multifatoriais e que exigem abordagem multiprofissional para sua compreensão.

Quanto à nacionalidade dos estudos, três foram realizados na Inglaterra, dois na Turquia e os demais no Brasil, Finlândia, Japão e Estados Unidos. Contudo, todos foram publicados no idioma inglês. Estes dados sinalizam que o tema tem sido estudado e discutido entre pesquisadores de diferentes continentes, levando a crer que seja relevante. Outra observação chama a atenção para a importância de divulgar os resultados dos estudos em um idioma que possa permitir uma divulgação mais ampla, no caso o inglês, bem como sua indexação em bases de dados *online* para facilitar o acesso a um maior número de pessoas da comunidade científica.

Observa-se que um estudo foi multicêntrico, os demais foram desenvolvidos em universidades, dos quais três contaram com o apoio dos respectivos hospitais para o desenvolvimento das pesquisas. Cinco foram publicados em revistas de Periodontia, três em revistas médicas e um em revista de odontologia geral. Ainda que a maioria dos estudos tenha tido a colaboração de médicos, a divulgação parece estar mais difundida no meio odontológico. Considerando a relevância do tema no possível impacto da periodontite na evolução da aterosclerose e consequentemente nas DCV, evidencia-se a necessidade de maior divulgação em periódicos médicos.

Ponderando sobre o delineamento de pesquisa e os níveis de evidência, todos os estudos foram categorizados como ECRC de acordo com a abordagem epidemiológica descrita por Hulley et al. (2008), e de acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2005) este delineamento fornece um nível de evidência II, classificado como forte.

Entretanto, a avaliação da qualidade dos ECRC de acordo com os critérios estabelecidos por Jadad et al. (1996) foi realizada. O instrumento (Anexo B) desenvolvido e validado pelos autores contempla questões pertinentes à randomização e ao mascaramento. A Tabela 1 apresenta os resultados, sendo que seis estudos receberam escore considerado baixo (escores 1 e 2), um estudo com escore moderado (escore 3) e dois estudos com escore alto (escore 5).

Tabela 1. Distribuição dos estudos segundo a qualidade metodológica dos ECRC incluídos na revisão sistemática, Ribeirão Preto, 2009.

N ^o	Estudo (autor, ano)	Descrito como randomizado	Duplo mascaramento	Perdas amostrais descritas	Escore e Jadad inicial	Randomização descrita e adequada	Mascaramento descrito e adequado	Escore e Jadad final
1	Ide et al., 2003	Não	Não	Sim	1	+1	-1	1
2	D'Aiuto et al., 2005	Sim	Não	Sim	2	+1	-1	2
3	Paju et al., 2006	Sim	Sim	Sim	3	+1	+1	5
4	Tonetti et al., 2007	Sim	Não	Sim	2	+1	-1	2
5	Tüter et al., 2007	Sim	Sim	Sim	3	-1	+1	3
6	Oz et al., 2007	Não	Não	Sim	1	-1	+1	1
7	Ushida et al., 2008	Sim	Sim	Sim	3	+1	+1	5
8	Offenbacher et al., 2009	Sim	Não	Sim	2	+1	-1	2
9	Vidal et al., 2009	Sim	Não	Sim	2	+1	-1	2

Há de se considerar que erros provenientes dos procedimentos utilizados para selecionar indivíduos, e de fatores que influenciam a participação destes em um estudo, podem levar à distorção das estimativas de associação e, assim afetar a validade dos estudos.

O Quadro 4 fornece informações específicas dos estudos quanto ao método, população, intervenção, controle e desfechos avaliados.

Nº	Método	População	Intervenção	Controle	Desfechos
1	ECRC	Não fumantes saudáveis sistemicamente com periodontite crônica moderada a avançada	Tratamento periodontal com ultra-som mais instrumento manual por quadrante sob anestesia local.	Tratamento periodontal adiado por três meses	-Parâmetros clínicos periodontais; - Marcadores sistêmicos: PCR, IL-1 β , IL-6, FNT- α , fibrinogênio e ácido siálico
2	ECRC com mascaramento único	Portadores de periodontite severa e generalizada saudáveis sistemicamente	Terapia periodontal convencional (RAR) e terapia intensiva (convencional mais minociclina)	Sem terapia periodontal	-Parâmetros clínicos periodontais; - Marcadores sistêmicos: PCR e IL-6 e frações lipídicas: CT e LDL
3	ECRC duplo-mascaramento	Pacientes com infarto agudo do miocárdio sem onda Q ou angina pectoris instável.	Tratamento com claritromicina (Klacid 500mg) uma vez ao dia durante 3 meses.	Placebo uma vez ao dia durante 3 meses.	Desfechos cardiovasculares: Morte por evento CV, infarto do miocárdio, angina instável ou acidente vascular cerebral isquêmico; e sua relação com periodontite
4	ECRC com mascaramento único	Sujeitos saudáveis sistemicamente com periodontite severa generalizada.	Tratamento periodontal intensivo com RAR subgingival sob anestesia local; com microesferas de minociclina nas bolsas periodontais e extração, caso necessário.	Raspagem e polimento supragingival	- Parâmetros clínicos periodontais; -Função endotelial avaliada através de vasomoção local; - Marcadores sistêmicos de inflamação (PCR e IL-6 sérica, contagem de neutrófilos), coagulação (E-selectina solúvel e fator de von Willebrand), e adesão (t-PA, PAI-1)
5	ECRC duplo-mascaramento	Pacientes portadores de periodontite e doença arterial coronariana.	Tratamento periodontal (IHO+RAR com instrumentos manuais e ultra-sônicos) mais doxiciclina	Tratamento periodontal (IHO+RAR com instrumentos manuais e ultra-sônicos) mais placebo	-Parâmetros clínicos periodontais; - Marcadores locais: MMP-1, -8 e -13 no FCG; - Marcadores sistêmicos: PCR e frações lipídicas
6	ECRC	Pacientes com periodontite e hipercolesterolemia.	Tratamento periodontal intensivo e individualizado (de IHO, RAR a cirurgia periodontal)	Sem tratamento	-Parâmetros clínicos periodontais; -Fatores lipídicos: CT, HDL, LDL, VLDL e triglicérides
7	ECRC duplo-mascaramento	Pacientes saudáveis sistemicamente, não fumantes, com periodontite moderada a avançada	Tratamento periodontal supra e subgingival com ultra-som piezoelétrico em sessão única irrigado com água ou povidine a 1%	Tratamento periodontal convencional, por quadrante	- Marcadores sistêmicos: PCR, IL-6 e trombosmodulina solúvel
8	ECRC	Pacientes com doença periodontal e história recente de evento CV	IHO mais "protocolo de tratamento periodontal intensivo" baseado em RAR com ultra-som piezoelétrico	IHO mais atenção da comunidade para tratamento periodontal através de uma carta de encaminhamento.	-Parâmetros clínicos periodontais; - Marcador sistêmico: PCR; - Marcador local: IL-1 β no FCG
9	ECRC	Pacientes com periodontite severa e HA refratária	Tratamento periodontal com ultra-som mais instrumento manual por quadrante sob anestesia local.	Tratamento periodontal adiado por 3 meses	-Parâmetros clínicos periodontais; - Marcadores sistêmicos: PCR, IL-6 e fibrinogênio

PCR= proteína c-reativa; IL-6= interleucina-6; IL-1 β = interleucina-1 β ; FNT- α = fator de necrose tumoral α ; RAR= raspagem e alisamento radicular; CT= colesterol total; LDL= *low density lipoprotein*; CV= cardiovascular; t-PA= ativador de plasminogênio tissular; PAI-1= inibidor do ativador de plasminogênio 1; IHO= instrução de higiene oral; MMP= metaloproteinase da matriz; FCG= fluido crevicular gengival; HDL= *high density lipoprotein*; VLDL= *very low density lipoprotein*; HA= hipertensão arterial.

Quadro 4. Distribuição dos estudos quanto ao método, população, intervenção, controle e desfechos.

O delineamento metodológico dos ECRC foi diferente quanto ao mascaramento, sendo que três apresentaram mascaramento duplo, dois tiveram mascaramento único e em quatro não foi realizado mascaramento.

Do total dos estudos, quatro (44%) incluíram pacientes com periodontite e saudáveis sistemicamente, dois (22%) selecionaram portadores de periodontite com tradicionais fatores de risco para aterosclerose como hipercolesterolemia (no **estudo 6**) e hipertensão arterial refratária (no **estudo 9**). As demais publicações incluíram portadores de periodontite e doença cardiovascular de origem aterosclerótica, a saber: doença arterial coronariana (**estudo 5**) e evento coronariano recente (**estudos 3 e 8**).

Ao ponderar sobre a saúde geral dos participantes amostrados nos estudos com pacientes considerados 'saudáveis sistemicamente', no **estudo 4**, Tonetti et al. (2007) incluíram indivíduos portadores de pressão arterial elevada, fumantes e com níveis elevados de índice de massa corpórea (IMC), considerados fatores de risco para aterosclerose. Do mesmo modo, no **estudo 2**, D'Aiuto et al. (2005) incluíram fumantes. Por outro lado, no **estudo 1**, Ide et al. (2003) excluíram fumantes, mas não caracterizaram os participantes do estudo quanto à pressão arterial, IMC e colesterol.

No **estudo 8**, Offenbacher et al. (2009) incluíram portadores de cardiopatia e periodontite, porém os indivíduos não foram caracterizados quanto ao grau e extensão da periodontite. Tonetti et al. (2009) salientaram a importância da categorização do grau e extensão da periodontite para avaliar o impacto nos marcadores sistêmicos, como por exemplo a PCR, mensurada neste estudo.

Observa-se que os estudos possuem a população amostral diferente quanto às características relacionadas com a saúde periodontal e sistêmica, o que dificulta as comparações entre os resultados obtidos e as conclusões acerca da definição das melhores evidências.

Nesse sentido, vale mencionar o estudo de revisão de Cunha-Cruz e Nadanovsky (2003) sobre a análise de evidências epidemiológicas entre doenças periodontais e DCV. Os autores ressaltam que muitos fatores de risco são comuns entre as duas patologias, entretanto, pessoas que vivem em melhores circunstâncias e têm estilos de vida mais saudáveis possuem menor

risco de DCV e também melhor saúde bucal. As condições periodontais estão associadas a fatores sócio-econômicos, assim como às crenças e atitudes de valorização da saúde bucal. Em geral, pessoas com extratos sociais mais baixos, ou que não valorizam a saúde bucal tendem a não possuir um comportamento saudável, o que pode aumentar o risco de DCV.

Quanto à intervenção, oito estudos (89%) avaliaram o efeito do tratamento periodontal quanto aos parâmetros clínicos periodontais e marcadores relacionados à fisiopatologia da aterosclerose, dentre estes, três (33%) avaliaram o efeito do tratamento periodontal associado à antibioticoterapia. O **estudo 3** avaliou somente o efeito da antibioticoterapia.

Observa-se, porém uma grande variabilidade quanto à modalidade de tratamento periodontal. Nos **estudos 1, 4 e 9** foi testado o tratamento periodontal com ultra-som mais a raspagem e alisamento radicular (RAR) manual por quadrante, entretanto, o **estudo 4** incluiu a cirurgia periodontal. No **estudo 2** foi testado a RAR com aplicação local de minociclina nas bolsas periodontais. No **estudo 5** o tratamento incluiu a instrução de higiene oral (IHO) mais raspagem com ultra-som, RAR manual e uma dose subclínica sistêmica de doxiciclina. Já os **estudos 7 e 8** avaliaram o efeito da raspagem com ultra-som, sendo que uma solução irrigante foi testada adjuvante ao tratamento no **estudo 7** e o **estudo 8** incluiu também a IHO.

De acordo com a Academia Americana de Peridontia, o tratamento peiodontal básico não-cirúrgico inclui a raspagem supra-gengival com ultra-som e a RAR com instrumentos manuais por quadrante. Esta modalidade de tratamento foi preconizada nos **estudos 1, 5, 6 e 9**.

Para os grupos controles dos **estudos 2 e 6** o tratamento periodontal não foi realizado, dos **estudos 1 e 9** o tratamento periodontal foi adiado durante o período de avaliação. Esta abordagem está prevista nos protocolos de ECRC quando o tratamento é de interesse dos participantes, pois apesar de ser adiado por um tempo será oferecido a todos. Desta forma, a randomização para o 'grupo controle de lista de espera' é mais bem aceita pelos participantes. Os demais estudos compararam suas intervenções com placebo (**estudo 3**), tratamento periodontal supragengival (**estudo 4**), tratamento periodontal mais placebo (**estudo 5**), tratamento periodontal convencional por quadrante

(**estudo 7**) ou indicação para tratamento periodontal na comunidade (**estudo 8**).

Novamente percebe-se a variação também quanto à modalidade do tratamento periodontal, prejudicando a comparação e análise das evidências.

Quanto aos desfechos, foram avaliados os parâmetros clínicos periodontais em sete estudos (**1, 2, 4, 5, 6, 8 e 9**); evento cardiovascular recorrente no **estudo 3**, vasomoção no **estudo 4** e marcadores sistêmicos em oito estudos (**1, 2 e 4-9**).

Ainda, com relação aos desfechos, em cada estudo foram avaliados diferentes tipos. De acordo com Hulley et al. (2008), os desfechos são categorizados em:

- Desfechos clínicos, quando o desenvolvimento de determinada doença é decorrente do tratamento testado durante o estudo;
- Marcadores intermediários, quando mudanças em marcadores mensurados são decorrentes do tratamento testado e representam modificações no risco ou na história natural de determinada doença. Os marcadores intermediários, também podem ser considerados marcadores substitutos para o desfecho clínico quando as variáveis testadas são modificadas pelo tratamento e influenciam o desfecho clínico.

De acordo com a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007):

As evidências científicas que determinam mudanças na prática clínica devem ser baseadas nos desfechos de saúde-doença, como morte e incidência de doença. Dados de pesquisas que interferem em desfechos substitutos (marcadores fisiopatológicos, bioquímicos, etc.), têm menor impacto direto na prática clínica, embora possam ser relevantes para melhor compreensão da doença e desenvolvimento de metodologias diagnósticas e terapêuticas (p. 5).

Para favorecer uma melhor compreensão dos resultados e conduzir a discussão das evidências disponíveis na literatura, optou-se por agrupar os

“desfechos clínicos” e os “marcadores intermediários” avaliados nos nove estudos selecionados. Inicialmente, um quadro sinóptico para cada estudo foi elaborado para apresentar os resultados encontrados e facilitar a visualização e identificação do contexto da associação entre periodontite e aterosclerose, objeto de investigação dessa revisão sistemática.

Número do estudo	01
Autores:	IDE, M.; MCPARTLIN, D.; COWARD, P. Y.; CROOK, M.; LUMB, P.; WILSON, R. F.
Título:	Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses.
Fonte:	Journal of Clinical Periodontology
Ano:	2003
Objetivo:	Verificar se níveis circulantes de marcadores CV e inflamatórios sistêmicos poderiam ser modificados após tratamento da doença periodontal.
Detalhamento Metodológico:	N=39 pacientes adultos (23 homens e 16 mulheres, com idade média de 47.1±7.0 anos (±DP), não fumantes com periodontite crônica moderada a severa) foram randomizados para a distribuição em grupo experimental (N=25, tratamento periodontal não- cirúrgico, com instrumentos ultra-sônicos e manuais por quadrante) e grupo controle (tratamento periodontal adiado, N=15); e avaliados antes e após três meses do tratamento quanto aos parâmetros clínicos periodontais e níveis circulantes de marcadores sistêmicos (PCR, IL-6 IL-1β, ácido siálico, FNT-α e fibrinogênio).
Resultados:	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferença significativa entre os grupos no início do estudo. - Houve melhoria significativa quanto aos parâmetros periodontais no GE em relação ao GC. - Não houve diferença significativa entre os níveis séricos dos marcadores CV
Conclusão:	A melhoria da saúde periodontal não influenciou os marcadores vasculares
Comentários:	<ul style="list-style-type: none"> - Sujeitos não foram caracterizados quanto à obesidade, hipertensão e colesterol. - Diferentes graus de severidade da periodontite no mesmo grupo. - Lesões periodontais residuais.
Qualidade do estudo:	1 (baixo)
Nível de evidência:	II (ensaio clínico randomizado controlado)

Quadro 5. Quadro sinóptico do **estudo 1**.

Número do estudo	02
Autores:	D'AIUTO, F.; NIBALI, L.; PARKAR, M.; SUVAN, J.; TONETTI, M. S.
Título:	Short-term Effects of Intensive Periodontal Therapy on Serum Inflammatory Markers and Cholesterol.
Fonte:	Journal of Dental Research
Ano:	2005
Objetivo:	Testar o efeito em curto prazo da terapia periodontal nos marcadores de inflamação e níveis de colesterol.
Detalhamento Metodológico:	N=65 (feminino= 27; masculino= 38; faixa etária= 44 a 52 anos) com periodontite severa generalizada foram divididos em três grupos e submetidos ao tratamento periodontal, sendo GE1 (tratamento convencional)= 21; GE2 (tratamento intensivo)= 20 e GC (sem tratamento)= 24 Duração do estudo: 2 meses; Tratamento periodontal convencional com raspagem subgengival para GE1 e tratamento periodontal intensivo com raspagem subgengival + minociclina para GE2. Variáveis em estudo: parâmetros clínicos periodontais e níveis séricos de PCR e IL-6; e lipídicos (CT e LDL).
Resultados:	-Não houve diferença entre os grupos nas características de base. -Os grupos GE1 e GE2 mostraram considerável redução nas lesões periodontais ($p < 0.0001$). -Grande redução PCR nos grupos GE1 e GE2 em relação ao GC, testes post-hoc demonstraram redução significativa nos não-fumantes tratados em relação aos do GC ($p = 0.048$ GE1; $p = 0.011$ GE2) -Houve redução IL-6 no GTI em relação ao GC e GTC. Testes post-hoc indicaram associação do tabagismo com os grupos de tratamento ($p = 0.021$). Não-fumantes do GTI mostraram diferenças nos níveis de IL-6, quando comparados com GC ($P = 0,005$) e com o GTC ($P = 0,002$). -Os níveis lipídicos praticamente não se alteraram, porém uma diminuição do colesterol total, de $0,3 \pm 0,1$ mmol/L (95% IC, 0,01 a 0,6, $P = 0,05$), no GTI foi observada quando comparado com o GTC. A análise intra-grupo mostrou uma redução do colesterol total de $0,3$ mmol/L (95% IC, 0,1 a 0,5, $P = 0,004$) no GTI, juntamente com uma diminuição na LDL da mesma proporção ($0,3$ mmol/L, 95% IC, 0,05-0,5; $P = 0,019$)
Conclusão:	A periodontite causa inflamação sistêmica moderada em indivíduos sistemicamente saudáveis e o tratamento periodontal, principalmente o intensivo, mostrou redução nos marcadores inflamatórios sistêmicos PCR e IL-6 e níveis lipídicos, como colesterol total e LDL, após 2 meses, porém identificaram uma significativa interferência do tabagismo nos resultados
Comentários:	- Pequeno tamanho da amostra por grupo -Interferência do tabagismo nos resultados
Qualidade do estudo:	2 (baixo)
Nível de evidência:	II (ensaio clínico randomizado controlado)

Quadro 6. Quadro sinóptico do estudo 2.

Número do estudo	03
Autores:	PAJU, S.; PUSSINEN, P. J.; SINISALO, J.; MATTILA, K.; DOGAN, B.; AHLBERG, J.; VALTONEN, V.; NIEMINEN, M. S.; ASIKAINEN, S.
Título:	Clarithromycin reduces recurrent cardiovascular events in subjects without periodontitis
Fonte:	Atherosclerosis
Ano:	2006
Objetivo:	Estimar se claritromicina, por afetar infecções, associadas a aumento do risco de DCV, pode diminuir recidiva de eventos CV.
Detalhamento Metodológico:	N=141 participantes (feminino= 45; masculino= 96; faixa etária= 38-80 anos, média de 64 ±10 anos) portadores de IAM sem onda Q ou angina <i>pectoris</i> instável foram distribuídos aleatoriamente entre GE (claritromicina)= 70 e GC (placebo)= 71, receberam tratamento duplo-mascaramento com claritromicina (Klacid 500 mg) uma vez ao dia durante 85 dias e foram acompanhados por 519 dias em média. Variáveis em estudo: desfechos cardiovasculares: Morte por evento CV, infarto do miocárdio, angina instável ou AVC isquêmico; e sua relação com: -Condição periodontal (dentados com e sem periodontite e desdentados); -Biomarcadores sistêmicos: IgA e IgG para patógenos periodontais. e níveis séricos de LPS -Biomarcadores locais para patógenos periodontais na saliva
Resultados:	71% dos pacientes dentados (n=107) tinham periodontite. Durante o estudo, 34% dos pacientes com periodontite, 21% sem periodontite, e 26% dos pacientes desdentados preencheram um evento CV. No GE, eventos CV ocorreram numa frequência significativamente maior (p = 0,048) entre pacientes com periodontite (29%) do que sem (10%). Em pacientes dentados < 65 anos, 36% dos com periodontite apresentaram evento CV recorrente (p=0.034), e 10% dos sem periodontite tiveram evento CV, com OR= 5.0 (95% IC). Cultura/PCR negativa p/ <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , ou ambos, teve menor frequência de recorrência de eventos CV no GE que noGC. Soronegativos para <i>A. actinomycetemcomitans</i> , p = 0,061; <i>P. gingivalis</i> , p = 0,056; ambos, p = 0,096. Pacientes dentados IgA soronegativos para <i>A. actinomycetemcomitans</i> (18% versus 39%, p=0.032), <i>P. gingivalis</i> (19% versus 47%, p=0.023) ou ambos (19% versus 48%, p=0.029), experimentaram significativamente menor frequência de evento CV recorrente no GE q no GC. As concentrações médias de LPS no soro foram significativamente maiores em pacientes com periodontite do que sem infecção periodontal (p = 0,013). Média ± DP de concentrações séricas de LPS tende a ser maior em pacientes com eventos CV do que em pacientes sem eventos:
Conclusão:	Periodontite e edentulismo estão associados com recidiva de eventos CV, especialmente em pacientes jovens cardiopatas (<65 anos).Um tratamento de 3 meses com claritromicina pode ser benéfico na prevenção de eventos CV recorrentes em pacientes sem periodontite, mas não em pacientes com periodontite.
Comentários:	-Dados sobre tratamento periodontal não foram registrados
Qualidade do estudo:	5 (alto)
Nível de evidência:	II (ensaio clínico randomizado controlado)

Quadro 7. Quadro sinóptico do estudo 3.

Número do estudo	04
Autores:	TONETTI, M. S.; D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J.
Título:	Treatment of Periodontitis and Endothelial Function.
Fonte:	The New England Journal of medicine
Ano:	2007
Objetivo:	Avaliar o efeito do tratamento da periodontite severa na função endotelial durante 6 meses
Detalhamento Metodológico:	N=120 pacientes saudáveis sistemicamente (feminino= 60; masculino= 60, faixa etária: 39 a 56 anos) com periodontite severa generalizada foram divididos em GE (tratamento periodontal intensivo)= 61 e GC (tratamento periodontal supragengival) = 59 e avaliados durante 6 meses. Tratamento periodontal intensivo com raspagem e alisamento radicular subgengival sob anestesia local; com microesferas de minociclina nas bolsas periodontais e extração, caso necessário. Variáveis em estudo: Exame periodontal antes e depois de 2 e 6 meses do tratamento quanto à profundidade de sondagem (PS) e recessão gengival (RG), presença ou não de sangramento gengival à sondagem (SGS) e placa dental supragengival (PSG). Função endotelial avaliada através de vasomoção local (vasodilatação endotélio-dependente da artéria braquial antes e depois de 25 mcg de nitroglicerina sublingual), medidos no início, 2 e 6 meses após tratamento; e de biomarcadores sistêmicos de inflamação (PCR e IL-6 sérica, contagem de neutrófilos), coagulação (E-selectina solúvel e fator de von Willebrand), e adesão (t-PA, PAI-1), medidos antes e 1, 7, 30, 60 e 180 dias após tratamento.
Resultados:	Houve maior melhora quanto aos parâmetros periodontais no GE aos 2 e 6 meses Quanto às características de base, a pressão arterial sistólica foi significativamente maior entre os pacientes do GE ($5,0 \pm 1,7$ mm Hg; 95% IC, 1,7-8,4, $P=0.004$). Função vascular: <u>a dilatação fluxo-mediada</u> foi menor no GE que no GC (diferença absoluta 1.4%; 95% IC, 0.5 a 2.3; $P = 0.002$) 24 horas após tratamento; e maior no GE aos 2 e 6 meses (diferença absoluta, 0,9%, 95% IC, 0,1 a 1,7; $P = 0,02$; diferença absoluta, 2,0%, 95% IC, 1,2 a 2,8; $P<0.001$, respectivamente). Quanto aos <u>marcadores de inflamação, coagulação e adesão</u> , os níveis de PCR, IL-6, contagem de neutrófilos, E-selectina solúvel, fator de von Willebrand e PAI-1 foram maiores no GE ($P<0.05$) no dia seguinte ao tratamento. Os níveis séricos de E-selectina solúvel reduziram significativamente aos 2 e 6 meses posteriores ao tratamento. Já os níveis séricos de PCR não atingiram significância entre os grupos após 2 e 6 meses do tratamento. Determinantes da função vascular: após 6 meses, o grau de melhoria da função endotelial foi associado à redução do número de lesões periodontais ($r = 0.30$ pelo teste de correlação de Spearman, $P = 0.002$), e à redução dos índices de sangramento gengival a sondagem ($r=0.29$, $p=0.003$). Não ocorreram eventos cardiovasculares ou efeitos adversos durante o estudo em nenhum dos grupos testados.
Conclusão:	O tratamento periodontal intensivo resultou em inflamação sistêmica aguda e disfunção endotelial nas avaliações em curto prazo. Entretanto, seis meses após tratamento, o benefício na saúde oral foi associado com a melhoria da função endotelial
Comentários:	Amostra composta por pacientes sistemicamente saudáveis, mas considerados de alto risco para DCV pelos próprios autores do estudo.
Qualidade do estudo:	2 (baixo)
Nível de evidência:	II (ensaio clínico randomizado controlado)

Quadro 8. Quadro sinóptico do **estudo 4**.

Número do estudo	05
Autores:	TÜTER, G.; KURTIS, B.; SERDAR, M.; AYKAN, T.; OKYAY, K.; YÜCEL, A.; TOYMAN, U.; PINAR, S.; CEMRI, M.; ÇENGEL, A.; WALKER, S.G.; GOLUB, L. M.
Título:	Effects of scaling and root planning and sub-antimicrobial dose doxycycline on oral and systemic biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease
Fonte:	Journal of Clinical Periodontology
Ano:	2007
Objetivo:	Avaliar o efeito do tratamento periodontal e doxíciclina nos níveis de MMP -1, -8, -13 no FCG, PCR sérica e frações lipídicas.
Detalhamento Metodológico:	N=36 (feminino=3; masculino= 33; faixa etária: 45 a 65 anos) pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e periodontite foram submetidos ao tratamento periodontal com doxiciclina (GE= 18) e tratamento periodontal com placebo (GC= 18). Duração do estudo: 6 semanas. Tratamento periodontal com doxiciclina. Incluiu a IHO e RAR, sob anestesia local. RAR foi realizada por curetas Gracey e universal e os instrumentos ultra-sônicos. Variáveis em estudo: Parâmetros clínicos no pré e pós tratamento periodontal; Biomarcadores locais (MMP-1, -8 e -13 no fluido crevicular gengival), e sistêmicos (níveis séricos de frações lipídicas e PCR).
Resultados:	Nos grupos GE e GC, houve reduções estatisticamente significativas em todas as MMPs e colagenase total após o tratamento, comparativamente com valores prévios ao tratamento. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para MMPs ou colagenase total. Não houve diferença significativa nos níveis de PCR entre os grupos GE e GC tanto no pré (p=0.864) quanto no pós-tratamento (p=0.628). Os níveis séricos de PCR diminuíram significativamente em ambos os grupos (p=0.001). Não houve diferença significativa em lipídeos no sangue e níveis de lipoproteínas entre os grupos GE e GC, pré-tratamento. Após o tratamento, HDL colesterol e níveis de apo-A aumentaram e níveis de Lp (a) diminuíram significativamente nos dois grupos. Contudo, houve aumento significativamente maior no HDL colesterol e apo-A, o núcleo da proteína de HDL, pós-tratamento no grupo GE que no grupo GC (p=0.047 e p=0.006 respectivamente)
Conclusão:	A terapia de combinação produziu benefícios estatisticamente significativos em ambos os biomarcadores locais para doença periodontal (IG e PS) e sistêmicos (HDL-colesterol e apo-A). No entanto, ainda não é claro se dose subantimicrobiana de doxiciclina (DSD) reduz o risco para eventos cardíacos, após a terapia de combinação, e se estes efeitos são devidos a efeitos diretos sobre DAC ou efeitos indiretos resultantes da melhoria da saúde periodontal
Comentários:	-Curto período de seguimento (6 semanas) -Amostra desbalanceada para gênero (33 homens e 3 mulheres)
Qualidade do estudo:	3 (moderado)
Nível de evidência:	II (ensaio clínico randomizado controlado)

Quadro 9. Quadro sinóptico do **estudo 5**.

Número do estudo	06
Autores:	OZ, S.G.; FENTOGLU, O.; KILICARSLAN, A.; GUVEN, G.S.; TANRIOVER, M.D.; AYKAC, Y.; SOZEN, T.
Título:	Beneficial Effects of Periodontal Treatment on Metabolic Control of Hypercholesterolemia
Fonte:	Southern Medical Journal
Ano:	2007
Objetivo:	Avaliar o quanto o tratamento periodontal pode influenciar níveis plasmáticos de lipídios.
Detalhamento Metodológico:	N=50 indivíduos (feminino=31; masculino=19; faixa etária: 36-66 anos) portadores de periodontite e hipercolesterolemia foram submetidos ao tratamento (GE=25) ou não (GC=25) e avaliados durante 3 meses. O tratamento periodontal incluiu IHO, técnica de escovação e uso do fio dental; raspagem e polimento supragengival; seguida por alisamento radicular por quadrante sob anestesia local e cirurgia periodontal, caso necessário. Variáveis em estudo: parâmetros clínicos periodontais (índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem, perda clínica de inserção e sangramento à sondagem) e níveis plasmáticos de colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicérides.
Resultados:	Níveis de colesterol total (CT) e LDL reduziram em ambos os grupos após 3 meses comparado aos valores iniciais. No grupo tratamento (GE), a redução foi significativa (de 12,7% no CT e 25,7% no LDL) Ao final do estudo, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e perda de inserção reduziram cerca de 42%, 11% e 24,5% respectivamente. Índice de placa reduziu em ambos os grupos, sendo significativo entre os grupos e para o GE no final do estudo. O índice gengival reduziu significativamente entre os grupos ao final do estudo. Houve uma correlação significativa entre o CT e sangramento à sondagem no início e esta correlação foi completamente perdida após o tratamento periodontal. Correlações positivas significativas foram observadas para diferenças entre o início e final do estudo nos valores de índice de placa, índice gengival, sangramento à sondagem e CT e LDL. Além disso, uma correlação negativa foi encontrada entre as diferenças da profundidade de sondagem e triglicérides e VLDL ($p < 0,05$ e $p < 0,01$ respectivamente).
Conclusão:	O presente estudo indica que periodontite provoca mudanças nos níveis de colesterol total e LDL. E o tratamento periodontal resultou em uma diminuição significativa desses marcadores. Estes resultados sugerem um potencial efeito da periodontite no metabolismo lipídico impulsionado pela inflamação sistêmica
Comentários:	-Amostra pequena -Não caracteriza população da amostra quanto ao grau e extensão da periodontite.
Qualidade do estudo:	1 (baixo)
Nível de evidência:	II (ensaio clínico randomizado controlado)

Quadro 10. Quadro sinóptico do **estudo 6**.

Número do estudo	07
Autores:	USHIDA, Y.; KOSHY, G.; KAWASHIMA, Y.; KIJ, M.; UMEDA, M.; NITTA, H.; NAGASAWA, T.; ISHIKAWA, I.; IZUMI, Y.
Título:	Changes in serum interleukin-6, C-reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement
Fonte:	Journal of Clinical Periodontology
Ano:	2008
Objetivo:	Comparar o efeito da raspagem com US em sessão única com a RAR por quadrante sobre os níveis séricos de IL-6, PCR e trombomodulina solúvel.
Detalhamento Metodológico:	N= 36 (feminino= 23; masculino= 13; faixa etária: 34 a 66 a nos) portadores de periodontite crônica moderada a severa e sistemicamente saudáveis foram divididos em três grupos segundo a modalidade de tratamento periodontal, a saber: Raspagem em única sessão com ultra-som e povidine como irrigante (GE1= 12), raspagem em única sessão com ultra-som e água como irrigante (GE2= 12) e raspagem convencional por quadrante manual por quadrante como grupo controle (GC= 12). No início e um mês após o tratamento periodontal.
Resultados:	Nos grupos GE1 e GE2, IL-6 foi significativamente elevada imediatamente após o tratamento e reduzida ao nível de base em 1 mês após o tratamento. IL-6 sérica no GC também aumentou significativamente imediatamente após o tratamento, e diminuiu significativamente em 1 mês após o tratamento comparados com os valores basais. Os níveis séricos de PCR não diferiram estatisticamente entre os grupos, nem antes nem após tratamento. No GE1, níveis séricos de trombomodulina solúvel foram significativamente menores imediatamente após o tratamento, e eles retornaram ao nível basal 1 mês após o tratamento. No GE2, níveis trombomodulina solúvel foram significativamente menores 1 meses após o tratamento em comparação com basal. No entanto, no GC não diferiram significativamente entre os tempos avaliados.
Conclusão:	Tratamento periodontal com ultra-som em sessão única parece ter um efeito maior sobre as funções do endotélio vascular sistêmico, pois provoca uma elevação transitória na IL-6 e diminuição da trombomodulina solúvel mais pronunciada que após tratamento periodontal convencional por quadrante. Além disso, o tratamento convencional, que pôde induzir repetidamente menor quantidade de IL-6 nos pacientes com periodontite.
Comentários:	-Pacientes com diferentes graus de periodontite no mesmo grupo. -Diferenças nos níveis basais dos marcadores entre os grupos. -Tamanho pequeno da amostra. -Níveis de PCR enviesados para baixo na população japonesa
Qualidade do estudo:	5 (alto)
Nível de evidência:	II (ensaio clínico randomizado controlado)

Quadro 11. Quadro sinóptico do **estudo 7**.

Número do estudo	08
Autores:	OFFENBACHER, S.; BECK, J. D.; MOSS, K.; MENDOZA, L.; PAQUETTE, D. W.; BARROW, D. A.; COUPER, D. J.; STEWART, D. D.; FALKNER, K. L.; GRAHAM, S. P.; GROSSI, S.; GUNSOLLEY, J. C.; MADDEN, T.; MAUPOME, G.; TREVISAN, M.; VAN DYKE, T. E.; GENCO, R. J.
Título:	Results From the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: A Pilot Multicentered, Randomized, Controlled Trial to Study Effects of Periodontal Therapy in a Secondary Prevention Model of Cardiovascular Disease
Fonte:	Journal of Periodontology
Ano:	2009
Objetivo:	Compreender melhor se a doença periodontal é uma causa potencialmente modificável das DCV.
Detalhamento Metodológico:	N= 303 (feminino= 87, masculino= 216; faixa etária: 50 a 70 anos) pacientes com doença periodontal e uma história recente de eventos CV foram randomizados para GE (IHO+ protocolo previsto raspagem e alisamento radicular) = 151 e GC (IHO+ atenção da comunidade indicada através de uma carta de encaminhamento) = 152. Os pacientes foram avaliados antes e depois de 6 e 12 meses da intervenção quanto aos parâmetros clínicos periodontais (PS, SS e PI) e biomarcadores: PCR sérica e IL-1 β no FCG
Resultados:	A intervenção no GE resultou em uma melhora na saúde periodontal, significativa quanto a PS \geq 4mm (p=0.001) e PS média (p=0.0009), e não significativa para PI (p=0.052) e SS (p=0.16) após 6 meses; também não resultou em uma mudança significativa nos níveis de IL-1 β no FCG (p=0.97) ou níveis séricos de PCR (p=0.97) em 6 meses. Após 1 ano somente 37 participantes foram avaliados e os desfechos avaliados resultaram em melhoria inferior aos registrados após 6 meses. Após estratificação para obesidade, não houve diferença na proporção de sujeitos que têm elevada PCR, independentemente do tratamento entre os 73 indivíduos obesos (IMC > 30). Houve uma proporção significativa de indivíduos com menor PCR elevado entre os não-obesos, com chance 3,85 vezes menor de hs-PCR alta (OR = 0,26 [IC 95% = 0,09 a 0,72]) após 6 meses do tratamento periodontal.
Conclusão:	O tratamento periodontal parece ser capaz de baixar os níveis de PCR entre os não-obesos portadores de doença cardiovascular se os níveis de PCR forem > 3mg/l e evitar o aumento dos níveis de PCR quando se encontrarem entre 1 e 3 mg/l. A DCV pode contribuir para manter inflamação e níveis elevados de PCR, independente de ser acrescentada outra condição crônica como a periodontite. A obesidade contribui para o aumento da PCR sérica e pode anular os efeitos do tratamento periodontal sobre os níveis de PCR. A periodocidade para o tratamento periodontal de portadores de periodontite e cardiopatia deve ser inferior a um ano
Comentários:	-Os critérios de inclusão periodontal foram muito amplos. -A severidade e extensão da doença periodontal não foi caracterizada. -Protocolo de tratamento periodontal pouco rigoroso -Tratamento no GC não foi monitorado. -Interferência da obesidade
Qualidade do estudo:	2 (baixo)
Nível de evidência:	II (ensaio clínico randomizado controlado)

Quadro 12. Quadro sinóptico do **estudo 8**.

Número do estudo	09
Autores:	Vidal, F.; Figueredo, C. M. S.; Cordovil, I.; Fischer, R. G.
Título:	Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Arterial Hypertension
Fonte:	Journal of Periodontology
Ano:	2009
Objetivo:	Avaliar os efeitos do tratamento periodontal nos níveis séricos de marcadores inflamatórios.
Detalhamento Metodológico:	N= 22 (feminino= 9; masculino= 13; faixa etária: 39 a 62 anos) pacientes com periodontite severa e hipertensão arterial refratária randomizados para tratamento periodontal não-cirúrgico de acordo com as recomendações da AAP (com instrução de higiene oral e raspagem supra- e subgingival realizada com ultra-som e curetas tipo Gracey) imediato (GE= 11) e tratamento periodontal adiado (GC= 11). Variáveis em estudo: parâmetros clínicos periodontais e níveis plasmáticos de IL-6, PCR e fibrinogênio foram avaliados antes de 3 meses após do tratamento periodontal.
Resultados:	Não houve diferença significativa entre os grupos quanto às características individuais, dados clínicos periodontais e parâmetros laboratoriais antes da intervenção. No GE, houve uma redução significativa nos níveis de IL-6 (P = 0,03), fibrinogênio (P = 0,03), e PCR (P = 0,005) 3 meses após a terapia periodontal. No GC, os níveis de IL-6 (P = 0,01) e PCR (P = 0,01), aumentaram significativamente após 3 meses sem terapia periodontal, ao contrário do fibrinogênio (p=0.75).
Conclusão:	Terapia periodontal não-cirúrgica foi efetiva na melhora dos dados clínicos periodontais e redução dos níveis plasmáticos de IL-6, PCR e fibrinogênio em pacientes hipertensos
Comentários:	-Pequeno tamanho da amostra
Qualidade do estudo:	2 (baixo)
Nível de evidência:	II (ensaio clínico randomizado controlado)

Quadro 13. Quadro sinóptico do **estudo 9**.

4.1. Desfechos clínicos

4.1.1. Parâmetros clínicos periodontais

A infecção periodontal provoca uma reação inflamatória local, que envolve ativação do sistema imunológico, liberação de endotoxinas, enzimas proteolíticas, dentre outros. Com a progressão da doença, ocorrem lesões no periodonto, como inchaço e sangramento gengival, perda de inserção do ligamento periodontal e destruição do osso alveolar adjacente, podendo causar mobilidade e até a perda do dente (LÖE; SCHIOTT, 1970). A presença de bactérias periodontopatogênicas em placas de ateroma evidencia a penetração destes microrganismos na corrente sanguínea (HARASZTHY et al., 2000). A liberação de endotoxinas via inflamação gengival tem sido estudada e, de acordo com Kallio et al. (2008), a endotoxemia aumenta com a gravidade da periodontite e este pode ser considerado o principal mecanismo da associação com a aterosclerose. Desta forma, a análise dos parâmetros clínicos periodontais pode esclarecer esta associação.

Quanto aos parâmetros clínicos periodontais, a maioria dos estudos avaliou a profundidade de sondagem, a perda clínica de inserção e o sangramento à sondagem. Entretanto, observou-se grande variabilidade quanto aos critérios de inclusão para a condição periodontal entre os estudos.

De acordo com Armitage et al. (1999), a Associação Americana de Periodontia classifica as doenças periodontais baseada na extensão e severidade da doença. A extensão pode ser caracterizada como localizada quando $\leq 30\%$ dos sítios estão envolvidos e generalizada quando $> 30\%$ dos sítios estão acometidos. A severidade pode ser caracterizada baseada na quantidade de perda de inserção clínica (CAL), como se segue: leve = 1 ou 2 mm de CAL, moderada = 3 ou 4 mm de CAL e severa ≥ 5 mm. As doenças periodontais mais prevalentes são a crônica e a agressiva.

No **estudo 1**, os autores incluíram portadores de periodontite crônica adotando os seguintes critérios: apresentar pelo menos 20 dentes íntegros, cinco bolsas periodontais ≥ 5 mm e evidência radiográfica de perda óssea alveolar. O efeito do tratamento periodontal foi avaliado sobre os marcadores inflamatórios de fase aguda e respostas vasculares. Após o tratamento periodontal relataram melhora da

saúde periodontal quanto à presença de placa ($p < 0,001$), profundidade de sondagem ($p < 0,005$) e porcentagem de sítios com sangramento à sondagem ($p < 0,001$) comparados aos níveis basais, mas não observaram alteração significativa nos marcadores sistêmicos. Analisando este estudo, a evidência entre periodontite e aterosclerose não pode ser estabelecida, entretanto pondera-se que os participantes não foram caracterizados quanto à hipertensão arterial e hipercolesterolemia, considerados potenciais fatores de confusão. E, além disso, os autores também relataram a presença de lesões residuais ao final do estudo, de modo que a persistência da doença provavelmente interferiu na melhoria dos marcadores clínicos e sistêmicos.

No **estudo 2**, sobre os efeitos do tratamento periodontal nos marcadores inflamatórios e colesterol, houve melhoria significativa dos parâmetros clínicos periodontais após 2 meses ($p < 0,0001$), quanto ao índice de placa, sangramento gengival, bolsa periodontal e perda clínica de inserção, e os marcadores sistêmicos também melhoraram, mas houve a interferência do tabagismo nos resultados. Diferente do **estudo 1**, este incluiu apenas portadores de periodontite severa, caracterizados por presença de bolsas periodontais profundas ($\geq 6\text{mm}$), perda óssea alveolar $> 30\%$ e pelo menos 50% dos dentes afetados. Porém, o reduzido tamanho da amostra por grupo impede que generalizações sejam feitas.

O **estudo 4** avaliou o efeito do tratamento da periodontite severa, utilizando os mesmos critérios do **estudo 2** para caracterizar a severidade da doença periodontal, na função endotelial de pacientes sistemicamente saudáveis durante 6 meses, controlou bem os potenciais fatores de confusão, foi bem conduzido metodologicamente com amostragem de tamanho adequado e resultou em melhora dos parâmetros clínicos periodontais, função endotelial e marcadores sistêmicos.

A amostra do **estudo 5** incluiu portadores de periodontite e DAC. Os participantes incluídos apresentaram perda óssea alveolar observada radiograficamente e pelo menos seis sítios com bolsas periodontais $> 4\text{mm}$. Os autores avaliaram os efeitos da RAR e dose subclínica de doxiciclina sobre marcadores locais e sistêmicos. Neste estudo observa-se o desbalanceamento quanto ao gênero (33/3), predominando o sexo masculino, logo se questiona a aplicação do teste qui quadrado nesse caso. E o curto seguimento, por apenas 6 semanas. Devido ao fato de ambos os grupos experimental e controle terem recebido o tratamento periodontal, houve melhoria da saúde periodontal em ambos,

contudo o grupo experimental apresentou decréscimo significativo no índice gengival e profundidade de sondagem quando comparado ao grupo controle ($p=0,027$ e $p=0,034$, respectivamente).

Ao final do **estudo 6**, que avaliou o efeito do tratamento periodontal no controle metabólico da hipercolesterolemia, o sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e perda de inserção reduziram cerca de 42%, 11% e 24,5% respectivamente. Os critérios de inclusão para a periodontite foram baseados apenas na presença de mais de 3 bolsas periodontais com profundidade ≥ 4 mm. Porém, a amostra pequena e não caracterizada quanto ao grau e extensão da periodontite, impede que os dados sejam generalizados para a população em geral.

Os autores do **estudo 8** relataram melhoria significativa apenas para profundidade de sondagem, o que pode ser atribuído ao método de tratamento periodontal baseado na raspagem e alisamento radicular somente com ultra-som piezoelétrico, diferente do protocolo recomendado pela Academia Americana de Periodontia, que inclui também a raspagem manual; e também aos diferentes graus e extensões da periodontite nos participantes, fato que pode ter contribuído para os resultados inconsistentes observados. Os critérios para a inclusão dos pacientes foram amplos, pois os participantes precisavam ter pelo menos 6 dentes naturais, inclusive terceiros molares, com pelo menos três dentes com bolsas periodontais com profundidade ≥ 4 mm, perda de inserção ≥ 2 mm e mais de 10% de locais com sangramento à sondagem, envolvendo, portanto, diferentes graus nos mesmos grupos. Os autores justificam que caso restringissem estes critérios não conseguiriam um número amostral significativo.

Por outro lado, o **estudo 9** incluiu pacientes com periodontite severa, estabelecida por 12 ou mais dentes presentes, com pelo menos quatro sítios com profundidade de sondagem ≥ 4 mm e cinco sítios com perda de inserção ≥ 6 mm; e além disso, seguiu o protocolo da Academia Americana de Periodontia e mesmo com tamanho pequeno da amostra a terapia periodontal foi eficaz na melhoria dos parâmetros clínicos. Os participantes eram portadores de periodontite severa e hipertensão arterial refratária, contudo com a condição de adesão ao tratamento anti-hipertensivo para garantir sua participação no estudo.

Nos **estudos 1, 2, 4, 6 e 9** cuja intervenção incluiu a RAR manual por quadrante, o desfecho clínico periodontal foi superior ao observado no **estudo 8**, que utilizou apenas o ultra-som para o tratamento periodontal.

4.1.2. Eventos cardiovasculares recorrentes

Os eventos avaliados no **estudo 3** incluíram morte por evento CV, infarto agudo do miocárdio, angina instável e acidente vascular cerebral isquêmico, intimamente associados a aterosclerose. Após a administração de antibioticoterapia com claritromicina (Klacid 500mg) uma vez ao dia durante 85 dias, demonstraram que ocorreram mais eventos CV recorrentes entre os pacientes com periodontite, independente do uso da claritromicina. A explicação plausível para este resultado é que a presença de infecção periodontal, sem o tratamento mecânico com a RAR, contribua para a liberação constante de bactérias e seus produtos no sangue, e desta forma interfira no efeito sistêmico do tratamento antibiótico, mantendo assim um estado inflamatório que contribuiu para a recorrência de eventos CV nesta população. Este estudo também demonstrou que entre pacientes dentados sem periodontite e desdentados, foi observada maior prevalência de eventos CV recorrentes no grupo de desdentados. O estudo também incluiu a mensuração de anticorpos séricos contra *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* e foi constatada presença destes anticorpos no grupo de desdentados em níveis menores em relação aos dentados com periodontite, porém maiores em relação aos dentados sem periodontite, levando a crer que caso a perda dental tenha sido causada por periodontite, o indivíduo permanece com os anticorpos específicos, e a presença destes pode indicar susceptibilidade para um comprometimento sistêmico. Burrell e Walters (2008) apontaram o efeito benéfico da claritromicina como coadjuvante no tratamento das formas agressivas e recorrentes de periodontite. Justificam que estas formas estão associadas aos patógenos *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* que após a invasão dos tecidos, são difíceis de eliminar apenas pela RAR. Observaram redução do exsudato gengival e mensuraram níveis de 3,0 mg/ml do medicamento na gengiva inflamada, significativamente maior que os níveis séricos (0,5 mg/ml, $p < 0,05$). O uso de antibióticos sistêmicos em conjunto com RAR aumentou significativamente o ganho de nível clínico de inserção, em comparação ao tratamento com RAR sozinha. Infelizmente, no **estudo 3** os autores não cogitaram o tratamento periodontal, pois este procedimento poderia ser mais esclarecedor no estabelecimento da associação entre a periodontite e os eventos cardiovasculares de origem aterosclerótica.

4.2. Marcadores intermediários

4.2.1. Marcadores locais – Vasomoção

O sangue passa pelos vasos de maneira intermitente. A vasomoção é a capacidade de dilatação das artérias periféricas e coronárias. Através dela podem-se obter informações sobre a função endotelial. A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial é um método não invasivo de avaliação da função endotelial (LANDMESSER; HORNIG; DREXLER, 2004).

O endotélio saudável inibe a adesão e migração de leucócitos, proliferação e migração de células do músculo liso, bem como adesão e agregação plaquetária. Quando ocorre algum desequilíbrio nestas funções inicia-se a disfunção endotelial, que é um processo determinante da aterosclerose (BONETTI et al., 2003, ULF; BURKHARD; DREXLER, 2004).

Estudos que avaliaram a função endotelial através da dilatação fluxo-mediada observaram que indivíduos com periodontite severa, mas não moderada, exibiam maiores níveis de disfunção endotelial e evidências de inflamação sistêmica. Além disso, demonstraram que a terapia periodontal foi eficaz na melhoria da função endotelial, atingindo os valores normais similares aos dos indivíduos saudáveis do grupo controle. A utilidade da avaliação da função endotelial através da dilatação fluxo-mediada como marcador para aterosclerose, tem sido destacada por ser mensurada de maneira não invasiva (AMAR et al., 2003; SEINOST et al., 2005; ELTER et al., 2006).

Por outro lado, um estudo coorte (LI et al., 2009) e um estudo piloto (PICONI et al., 2009) ressaltaram a utilização da medida da espessura da camada íntima-media (EIM) como marcador de disfunção endotelial, por ser um método também não invasivo, porém mais fácil quando comparado ao de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, posto que é mensurada por ultra-som. Os referidos estudos sugerem o desenvolvimento de ECRC para esclarecer a relação entre periodontite, EIM e aterosclerose.

O **estudo 4** avaliou a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial após 24 horas, 2 e 6 meses do tratamento periodontal. A análise estatística dos dados demonstrou que a função endotelial foi piorada pelo efeito inflamatório transitório após 24 horas, porém, nas avaliações posteriores houve melhoria progressiva e

significativa da função endotelial no grupo experimental em relação ao controle. Após 6 meses a melhora da função endotelial foi correlacionada com a redução de lesões periodontais ($r= 0,30$ pelo índice de correlação de Spearman, $p=0,002$) e a redução nos níveis de sangramento ($r= 0,29$, $p= 0,003$). Na avaliação após um ano, esta correlação não se manteve.

4.2.2. Marcadores sistêmicos

O processo aterosclerótico está relacionado fundamentalmente com inflamação, coagulação, metabolismo lipídico e outros, como por exemplo, infecção. De modo similar, a infecção periodontal tem sido relacionada com mecanismos inflamatórios, de coagulação e metabolismo lipídico (MARCACCINI et al., 2009a; MONTEIRO et al., 2009; KALLIO et al., 2008). Desta forma, a busca por marcadores que reflitam a fisiopatologia da periodontite e aterosclerose serve de importante ferramenta para a pesquisa da associação entre ambas. Cada marcador está descrito separadamente para facilitar o entendimento. O Quadro 14 a seguir apresenta os marcadores e fatores envolvidos na fisiopatologia da aterosclerose, de acordo com Hackam e Anand (2003).

Marcadores inflamatórios	Marcadores de hemostasia/trombose	Fatores plaquetários	Fatores lipídicos	Outros fatores
- Proteína C-reativa	- Fibrinogênio	- Agregação plaquetária	- LDL	- Homocisteína
- Interleucinas	- Fator de von Willebrand	- Atividade plaquetária	- Lp (a)	- Lipase A 2
- Amilóide A sérica	- PAI-1	- Tamanho e volume das plaquetas	- Apo A1 e B	- Microalbuminúria
- Moléculas de adesão	- t-PA		- HDL	- Enzima conversora de angiotensina (ECA)
- CD 40	- Fatores V, VII e VIII		- LDL oxidado	- polimorfismo ApoE
- Contagem de leucócitos	- Dímero-D			- Agentes infecciosos: <i>Cytomegalovirus</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , herpes simplex virus
	- Fibrinopeptídeo A			- Fatores psicossociais
	- Pro-trombina fragmento 1 +2			

Quadro 14. Marcadores e fatores envolvidos na fisiopatologia da aterosclerose, de acordo com Hackam e Anand (2003)

4.2.2.1. Marcadores inflamatórios

Os marcadores inflamatórios avaliados na maioria dos estudos foram proteína C-reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6). Também foram avaliados os seguintes marcadores considerados inflamatórios e envolvidos na fisiopatologia da aterosclerose: interleucina 1, **nos estudos 1 e 8**, contagem de neutrófilos no **estudo 4** e metaloproteinases da matriz no **estudo 5**.

Proteína C-reativa (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda, produzida principalmente pelo fígado em resposta a IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (FNT- α), e é responsável pela ativação da cascata do complemento que regula os processos inflamatórios. Tem sido sugerida como um marcador preditivo de eventos CV, principalmente coronarianos (RIDCKER, 2003).

Sete estudos (87,5%) avaliaram níveis séricos de PCR antes e após o tratamento periodontal, dos quais quatro (57,14%) relataram redução deste marcador nas avaliações posteriores, sendo que em dois a redução foi significativa entre os não fumantes (**estudo 2**) e não obesos (**estudo 8**).

No **estudo 1**, os autores não encontraram diferença entre níveis séricos dos marcadores sistêmicos após tratamento periodontal, porém reconheceram que os níveis iniciais de PCR já eram baixos. Além disso, portadores de diferentes graus de periodontite foram alocados no mesmo grupo. De acordo com estudos de Noack et al. (2001) e Slade et al. (2000), estes fatores podem ter contribuído para a associação negativa entre parâmetros periodontais e PCR no referido estudo. Outro fator plausível é a persistência da doença periodontal que interferiu na melhoria dos níveis séricos de PCR, posto que os autores relataram lesões periodontais remanescentes ao final do estudo.

No **estudo 9** foi possível calcular o risco relativo (RR)= 5, IC 95% (1,01 a 24,96). Isto indica que o risco relativo de sucesso no grupo tratado é 5 vezes maior que no grupo controle. Como o valor 1 está fora do intervalo de confiança (apesar de muito próximo do limite inferior), conclui-se que o risco é significativo, isto é, o grupo tratado produz efeito significativo na melhora dos níveis séricos de PCR. Cabe ressaltar que neste estudo a amostra foi homogênea quanto ao grau de periodontite

e o protocolo de tratamento realizado foi o recomendado pela Academia Americana de Periodontia.

De acordo com Salzberg et al. (2006), pacientes com periodontite agressiva têm elevações estatisticamente significativas nos níveis séricos de PCR em comparação com indivíduos sem periodontite. Níveis séricos elevados podem representar uma contribuição de infecções periodontais à inflamação sistêmica nesses indivíduos.

A PCR é um marcador sensível de inflamação, contudo apresenta baixa especificidade. Diante disto, Noack et al. (2001) ainda consideram a importância de controlar os potenciais fatores de confusão, como idade, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), triglicérides e colesterol para avaliar a PCR em portadores de periodontite severa. Nos **estudos 1, 2, 4 e 8** os fatores de confusão não foram adequadamente controlados, ficando evidente a necessidade de controlá-los em estudos posteriores. Os **estudos 6 e 9** controlaram melhor estes fatores e relataram melhoria significativa sobre PCR após tratamento periodontal, porém estes estudos envolveram amostras de tamanho pequeno e, portanto, seus resultados não devem ser generalizados.

Devido a sua baixa especificidade, a utilização da PCR como opção de marcador de risco para DCV tem sido questionada tanto pela comunidade americana quanto europeia, principalmente quanto a sua aplicabilidade para todos os eventos clínicos CV relevantes, capacidade preditora em curto, médio e longo prazo, padronização de medidas e grau de correlação com fatores de risco estabelecidos.

Interleucinas (IL-1 β e IL-6)

Dentre as interleucinas, destaca-se a IL-6 nesta revisão sistemática, pois foi avaliada em cinco dos nove estudos amostrados. É uma citocina com atuação tanto na resposta imune inata como na adaptativa. Ela é sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também à estimulação por outras citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e TNF- α (SOUZA et al. , 2008).

Cinco estudos (62,5%) avaliaram níveis séricos de IL-6 e destes, três (60%) relataram redução após mais de um mês do tratamento periodontal. No **estudo 1**, não houve diferença significativa neste marcador após o tratamento periodontal. Os

autores não caracterizaram a amostra quanto à hipercolesterolemia e hipertensão arterial, considerados potenciais fatores de confusão, e incluíram portadores de diferentes graus de periodontite no mesmo grupo.

No **estudo 2** houve melhoria significativa nos níveis de IL-6 após tratamento periodontal. Pondera-se neste estudo o fato da amostra ser homogênea em relação ao **estudo 1**, pois é composta apenas por portadores de periodontite severa.

Apesar do **estudo 4** ter incluído apenas portadores de periodontite severa, os participantes do estudo eram considerados de alto risco para DCV. Desta forma, as avaliações dos marcadores séricos após 24 horas do tratamento periodontal contribuíram para o aumento da IL-6 e após 2 e 6 meses não houve melhoria. Nota-se, portanto a sobrecarga inflamatória sistêmica, porém transitória decorrente do tratamento periodontal.

De modo similar, no **estudo 7**, os autores relataram aumento dos níveis de IL-6 imediatamente após o tratamento periodontal. Após um mês, a nova medição mostrou redução significativa ($p < 0,05$) apenas para o grupo controle. Este resultado sinaliza a provável eficácia do tratamento convencional, que inclui a RAR manual por quadrante, quando comparada ao tratamento com ultra-som.

No **estudo 9** foi possível calcular o risco relativo para IL-6 resultando em $RR = 15$, IC 95% (1,51 a 149), novamente significativo. Observa-se que as amplitudes dos intervalos são muito grandes, mas isso se deve ao fato dos tamanhos amostrais serem pequenos. Cabe ressaltar que neste estudo a amostra foi homogênea quanto ao grau de periodontite e o protocolo de tratamento foi realizado de acordo com o protocolo recomendado pela Academia Americana de Periodontia.

A interleucina-1 β (IL-1 β) é uma citocina inflamatória envolvida no início e progressão da aterosclerose e de eventos tromboembólicos (BECK et al., 1996). A oxidação de lipoproteínas, como a LDL, constitui importante fator de risco para inflamação no processo aterosclerótico. A LDL oxidada estimula a produção de IL-1 β , que estimula a migração e proliferação de células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a íntima, passam a produzir citocinas, fatores de crescimento e matriz extracelular, que contribuem para a formação da capa fibrosa da placa aterosclerótica madura (CASELLA FILHO, 2003). A IL-1 β também está presente no fluido crevicular gengival em valores elevados quanto maior a gravidade da periodontite, e é reduzida significativamente após o tratamento periodontal (TOKER, POYRAZ; EREN, 2008).

Nos **estudos 1 e 8**, apesar de ter havido melhora na condição periodontal após o tratamento, no **estudo 1** foi relatada a presença de lesões periodontais remanescentes e no **estudo 8** a melhora para os parâmetros perda de inserção e sangramento à sondagem não foi significativa. Este resultado pode explicar a alteração não significativa para os níveis de IL-1 β . Questiona-se no **estudo 1** a eficácia no procedimento do tratamento periodontal e no **estudo 8** a modalidade do tratamento, realizado apenas com ultra-som.

Contagem de neutrófilos

A contagem total de leucócitos é um marcador de risco independente para eventos cardiovasculares. A relação entre a contagem de neutrófilos e linfócitos (N/L) tem sido explorada como novo preditor de risco cardiovascular. A aterogênese representa um processo inflamatório ativo desencadeado por lesão endotelial (ZAZULA et al., 2008).

A bacteremia causada pela periodontite induz ativação do sistema imunológico. Na invasão de microrganismos é induzido um processo inflamatório, que envolve a liberação de histaminas e prostaglandinas, que por sua vez ativam fatores quimiotáticos dos neutrófilos. Na seqüência ocorre vasodilatação, aumento da permeabilidade do vaso, diapedese e fagocitose dos microrganismos. A contagem de neutrófilos reflete a severidade da doença periodontal e tem sido sugerida como ferramenta de pesquisa para compreender seu papel na periodontite (BENDER, THANG; GLOGAUER, 2006).

O **estudo 4** foi o único a avaliar este marcador. Após 24 horas houve uma elevação significativa demonstrando uma reação inflamatória aguda. Após 2 e 6 meses do tratamento houve uma redução significativa ($p < 0,05$) comparado aos níveis basais. Os resultados mostraram-se consistentes com o diagnóstico inicial de periodontite severa e com a melhoria dos parâmetros clínicos periodontais após 2 e 6 meses.

4.2.2.2. Marcadores de hemostasia

O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda com participação ativa na função endotelial, trombose e inflamação, cujos níveis encontram-se elevados também na presença de doença periodontal (SAHINGUR et al., 2003). De modo geral, as células envolvidas no processo de aterogênese são capazes de produzir citocinas, que induzem uma reação de fase aguda que aumenta os níveis de fibrinogênio no plasma. Paramo et al. (2004) encontraram uma relação positiva entre a concentração plasmática de fibrinogênio e espessura da camada íntima-média da carótida ($p < 0,001$) em indivíduos sem doença aterosclerótica clinicamente manifesta. A concentração de fibrinogênio também foi correlacionada positivamente com a idade, pressão arterial sistólica, tabagismo, diabetes, PCR e fator de von Willebrand. Assim, concluem que o nível plasmático de fibrinogênio pode representar um marcador sistêmico de aterosclerose carotídea. Em concordância, Canseco-Avila et al. (2006), sugerem o fibrinogênio como um fator de risco importante e independente para DCV, claramente associado a fatores de risco convencionais.

Este marcador foi avaliado nos **estudos 1 e 9**, sendo que no primeiro não apresentou diferença significativa após o tratamento periodontal e no segundo houve redução significativa ($p=0,03$) após 3 meses do tratamento periodontal. Estes resultados controversos podem ser reflexo da eficácia do tratamento periodontal, que foi mais significativa no **estudo 9** quanto aos parâmetros clínicos periodontais; e também podem ser explicados pela falta de controle adequado de alguns fatores de confusão no **estudo 1**. Entretanto, pondera-se que a tendência da investigação científica é ser aprimorada com o passar do tempo. Tal fato pode ser evidenciado neste caso, pois o **estudo 1** foi publicado em 2003 e o **estudo 9** em 2009.

Outros marcadores de hemostasia, também denominados de coagulação em diversas publicações, tais como ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), fator de von Willebrand e E-selectina solúvel foram mensurados apenas no **estudo 4**. Eles estão envolvidos na função vascular. Neste estudo foi demonstrado o aumento nos níveis destes marcadores durante a fase aguda de resposta ao tratamento periodontal, e após 2 e 6 meses houve redução aos níveis basais, exceto para E-selectina, que reduziu

significativamente ($p < 0,05$). Os marcadores t-PA e PAI-1 também atuam na patogênese da periodontite, controlando eventos proteolíticos da matriz extracelular localmente (GÜRKAN et al., 2007).

O **estudo 7** também avaliou um fator de hemostasia, a trombosmodulina solúvel, antes e após o tratamento periodontal com ultra-som *versus* RAR manual por quadrante. Para o tratamento realizado com ultra-som, os níveis séricos do marcador reduziram significativamente logo após o tratamento, mas retornaram aos níveis basais após um mês. Para o tratamento de comparação, não houve alteração do marcador nos tempos avaliados.

A trombosmodulina solúvel atua como um anticoagulante natural. Em indivíduos saudáveis, seus baixos níveis têm sido associados com aumento do risco de DAC e infarto cerebral (OLIVOT et al., 2004). Acredita-se que o tratamento periodontal, especialmente o realizado com ultra-som, pode induzir uma bacteremia transitória e contribuir para a liberação de citocinas inflamatórias. A redução de trombosmodulina solúvel poderia implicar a sua internalização e degradação por células endoteliais (USHIDA et al., 2008).

4.2.2.3. Fatores lipídicos

A hiperlipidemia é um fator de risco para aterosclerose bem estabelecido, principalmente para DAC. Cutler et al. (1999) indicam a presença de uma relação significativa entre a periodontite, hiperlipidemia, e anticorpos séricos contra *P. gingivalis*. Na população americana, as medições de apolipoproteína têm sido indicadas para prever risco de morte por DAC, independentemente de fatores lipídicos convencionais e outros fatores de risco CV (tabagismo, dislipidemia, hipertensão, obesidade, diabetes e PCR). Além disso, a capacidade preditiva da apolipoproteína-B sozinha para detectar morte por doença coronária foi melhor do que outras medições de lipídios da rotina clínica. A inclusão de medições da apolipoproteína em diretrizes clínicas tem sido sugerida.

No âmbito da cardiologia, há uma tendência mundial na utilização dos marcadores lipídicos para avaliação de risco para aterosclerose. O estudo de caso-controle INTERHEART, que envolveu 52 países e avaliou 9345 casos e 12120

controles, demonstrou a superioridade da razão entre apolipoproteínas (Apo B/Apo A1) em relação à razão entre colesterol LDL/HDL e colesterol total/HDL para estimativa de risco de infarto do miocárdio em todos os grupos étnicos, em ambos os sexos e em todas as idades (McQueen et al., 2008).

Em um estudo observacional, Ramirez-Tortosa et al. (2009) verificaram alterações em alguns fatores lipídicos em portadores de periodontite. A medida de correlação entre fatores lipídicos avaliados e alguns parâmetros periodontais como profundidade de sondagem, recessão da margem gengival e nível clínico de inserção (correlação de Pearson entre 0,3 e 0,6), leva à conclusão de que existe uma inter-relação entre a periodontite, perfil plasmático de ácidos graxos e consequentemente do aumento nos fatores de risco metabólicos para DCV.

Um efeito biologicamente plausível de infecções periodontais sobre o estado metabólico lipídico foi validado por uma série de investigações através da produção de citocinas inflamatórias que induzem principalmente o aumento da fração de LDL e triglicérides (IACOPINO; CUTLER, 2000; KATZ; CHUSHU; SHARABI, 2001; KATZ et al., 2002; PUSSINEN et al., 2004). Porém nesses estudos, os autores afirmam que novas investigações são necessárias para explorar melhor a relação entre: periodontite, tratamento periodontal e metabolismo lipídico.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão, os **estudos 2, 5 e 6**, ou seja 33,33% da amostra, avaliaram as alterações lipídicas antes e após o tratamento periodontal. No **estudo 2** os níveis de colesterol total (CT) reduziram após dois meses do tratamento periodontal apenas para o grupo de tratamento intensivo (RAR mais uso local de minociclina nas bolsas periodontais) quando comparado com o grupo que recebeu o tratamento convencional (RAR). Para os demais fatores mensurados as mudanças foram insignificantes.

No **estudo 5**, os níveis de HDL e apolipoproteína A (APO-A) aumentaram enquanto os de lipoproteína (a) diminuíram significativamente após o tratamento periodontal, sendo maior para o grupo que recebeu tratamento periodontal com doses subclínicas de doxiciclina quando comparado ao grupo que recebeu tratamento periodontal com placebo ($p=0,047$ e $p=0,006$, respectivamente).

Similarmente, o **estudo 6** indica que a periodontite provoca mudanças nos níveis de CT e LDL e que o tratamento periodontal resulta em diminuição significativa desses marcadores.

Ao considerar a atenção mundial voltada para a avaliação das apolipoproteínas como possível preditor de aterosclerose, aliado às evidências da interferência da periodontite no metabolismo lipídico, através da resposta inflamatória sistêmica iniciada pela bacteremia e endotoxemia via periodonto, pesquisas futuras envolvendo este marcador também podem reforçar esta associação.

4.2.2.4. Outros fatores – Metaloproteinase da matriz (MMP)

As metaloproteinases da matriz (MMP) constituem uma família de enzimas proteolíticas que, coletivamente, são capazes de degradar a maioria das macromoléculas da matriz extracelular, incluindo o colágeno intersticial e o da membrana basal, fibronectina, laminina e proteoglicanas (ALPAGOT et al., 2001). Entre as enzimas contidas nos neutrófilos, a MMP-8 e a MMP-9, juntamente com a elastase, são as enzimas proteolíticas com o maior potencial para agir como mediadoras da destruição tecidual. As lesões ateroscleróticas ricas em macrófagos apresentaram alta atividade de MMP-8 e -9 (SLUIJTER et al., 2006). Turu et al. (2006) apontaram para a atividade proteolítica das MMPs na desestabilização de placas de ateroma.

Gapski et al., 2009, através de um ECRC, avaliaram o efeito de doses subclínicas de doxiciclina no reparo do tecido periodontal e, à semelhança do **estudo 5** avaliaram os níveis de MMP-8 e -9, sinalizando sucesso na avaliação pós-tratamento periodontal. Por outro lado, Marcaccini et al. (2009b), obtiveram o mesmo sucesso nos níveis plasmáticos de MMP-8 e -9 avaliando o efeito do tratamento periodontal sem antibioticoterapia. Tuomainen (2009) ressaltam que o aumento das concentrações plasmáticas de MMPs e da atividade proteolítica no plasma de pacientes com doença periodontal sistemicamente saudáveis, provavelmente seja resultante do processo inflamatório periodontal, que pode aumentar a susceptibilidade para as doenças cardiovasculares.

Apesar de ter sido avaliado apenas em um estudo da amostra desta revisão sistemática as MMP-8 e -9 parecem desempenhar importante papel na associação entre periodontite e aterosclerose.

Conclusões

5. CONCLUSÕES

A presente revisão sistemática sobre a associação entre periodontite e aterosclerose reuniu os estudos disponíveis no período de janeiro de 1999 a julho de 2009 em três bases de dados *online* (Medline, Cochrane Central e Cochrane CDSR). De acordo com os objetivos propostos e mediante a análise dos dados obtidos dos estudos envolvendo indivíduos adultos, foi possível tecer conclusões quanto à caracterização dos mesmos, à qualidade metodológica, à identificação de limitações e/ou vieses, aos principais desfechos determinantes de alterações clínicas e fisiopatológicas e ao foco de atenção em saúde bucal.

- Dos estudos identificados nove (100%) foram de nível de evidência II e nenhum de nível de evidência I;
- Este parece ser o primeiro estudo a fornecer evidência científica de nível I sobre a referida associação;
- Mais de 75% dos ECRC foram publicados após o ano de 2005 e em diferentes países, refletindo a relevância da questão pesquisada;
- As diferentes graduações dos autores (Medicina, Odontologia, Farmácia, dentre outras) evidenciaram uma abordagem multiprofissional favorecendo melhor compreensão do tema;
- A divulgação de 100% das pesquisas no idioma inglês parece facilitar o acesso à informação para pesquisadores;
- A PBE destaca-se como abordagem fundamental para fornecer subsídios para a prática clínica;
- Quanto à qualidade metodológica, dois estudos (22%) apresentaram escore 5 considerado alto, um estudo (11%) escore 3 (moderado), seis estudos (67%) escore 1 e 2 (baixo) de acordo com Jadad et al. (1996). Infere-se que tal conclusão parece apontar para a complexidade exigida na abordagem do tema em questão por meio de ECRC demandando longo período de acompanhamento e amostragem homogênea e representativa no sentido

garantir o controle dos fatores de confusão identificados como possíveis limitações e/ou vieses;

- A variedade de parâmetros periodontais e de desfechos abordados nos estudos analisados impõe limitação nas comparações entre eles, contudo, é notável que todos eles indicaram uma tendência semelhante;
- Quanto maior é o grau e extensão da periodontite e a melhora dos parâmetros clínicos periodontais, mais significativo é o seu impacto nos marcadores sistêmicos relacionados à fisiopatologia da aterosclerose;
- A presença de anticorpos contra os patógenos periodontais *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* em indivíduos dentados portadores de periodontite, bem como em desdentados com DCV interfere na eficácia do tratamento com claritromicina utilizada para a prevenção de eventos CV recorrentes. Ainda que os patógenos tenham apresentado sensibilidade ao antibiótico, sem o tratamento mecânico da periodontite, a antibioticoterapia não foi eficaz nem para prevenir eventos CV recorrentes e nem para restabelecer a saúde periodontal.
- A função endotelial avaliada por meio da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial apresentou piora nas primeiras 24 horas após o tratamento periodontal, que foi atribuída ao efeito inflamatório transitório sistêmico. Avaliada após seis meses, a função endotelial melhorou e foi correlacionada com a redução de lesões periodontais e de níveis de sangramento;
- O tratamento periodontal realizado com ultra-som mais raspagem e alisamento radicular associado ou não com antibioticoterapia foi mais eficaz na melhoria dos parâmetros clínicos periodontais quando comparado ao tratamento realizado apenas com ultra-som;
- O tratamento periodontal provoca uma reação inflamatória transitória capaz de alterar níveis séricos de PCR, IL-6, contagem de neutrófilos e marcadores de hemostasia de modo significativo, inclusive com impacto negativo na função endotelial. Contudo, à medida que a melhoria dos parâmetros clínicos periodontais se estabelece, em torno de quatro semanas após o tratamento periodontal, os níveis séricos de PCR, IL-6, contagem de neutrófilos, MMP-8, MMP-9 e fatores lipídicos (CT, HDL, LDL, APO-A) melhoram

significativamente em relação aos níveis basais e perduram por cerca de seis meses.

- Dentre os marcadores sistêmicos avaliados, os fatores lipídicos parecem fornecer os resultados que melhor refletem a associação em questão, uma vez que todos os estudos que avaliaram estes marcadores relataram sua elevação na presença de periodontite e redução após o tratamento periodontal.
- Quanto maior o grau de severidade e extensão da periodontite apresentados pela população amostrada nos estudos, mais evidentes as alterações locais e sistêmicas relacionadas com a aterosclerose;
- A modalidade de tratamento periodontal mais eficaz para melhorar os parâmetros clínicos periodontais, bem como influenciar alterações fisiopatológicas relacionadas ao processo aterosclerótico, parece ser a recomendada pela Academia Americana de Periodontia, que inclui a instrução de higiene oral, raspagem e alisamento radicular com instrumentos ultrassônicos e manuais por quadrante.

Até que outras evidências estejam disponíveis, cuidados com a saúde bucal devem ser implementados ao considerar as infecções bucais, especialmente a periodontite, como causadoras e/ou agravantes da aterosclerose.

Considerações finais

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de substanciais evidências de infecções bucais como fator de risco para doenças cardiovasculares, especialmente as de origem aterosclerótica, o futuro das pesquisas deve concentrar esforços em desenvolver meios que permitam embasar cientificamente o conhecimento dos profissionais de saúde para que possam, mediante a análise crítica, determinar quais resultados podem ser transpostos para a prática clínica.

Contudo, ainda é necessário intensificar as pesquisas para que a periodontite crônica severa e generalizada seja incluída nas diretrizes de dislipidemia, como fator de risco para aterosclerose e, desta forma, influencie modificações que possam impactar no prognóstico da morbimortalidade CV com reflexo positivo na saúde integral do indivíduo.

Também merece atenção mencionar a realidade dos hospitais brasileiros no que tange à escassez de profissionais odontólogos e, assim destacar a necessidade urgente de incluir procedimentos de diagnóstico e tratamento sistemático das doenças bucais, com ênfase em identificar grupos de risco, e assim viabilizar aos pacientes necessitados uma rápida e efetiva atenção em saúde bucal. Sobretudo em pacientes portadores de processos inflamatórios quer cerebrovasculares, cardiovasculares, renais ou arteriais.

Ainda que não tenha sido objeto de investigação desta revisão, a reflexão sobre o tema aflorou novos questionamentos, como por exemplo: qual a eficácia do tratamento periodontal em portadores de aterosclerose hospitalizados? A manutenção da saúde periodontal poderia influenciar na redução do tempo de internação e desta forma impactar na diminuição dos custos hospitalares?

Até o momento, as evidências de ECRC apresentam resultados controversos, principalmente quanto à eficácia do tratamento periodontal e/ou antibioticoterapia para o controle dos marcadores locais e sistêmicos que predisõem o indivíduo para início ou progressão da aterosclerose.

O fato de ambas, periodontite e aterosclerose, compartilharem fatores de risco comuns, também pode sugerir a investigação de uma relação bidirecional, uma vez que ambas contribuem para alterações nos níveis de marcadores sistêmicos.

Devido ao reduzido número de estudos com nível de evidência II, bem como da qualidade metodológica dos mesmos, sobre a associação entre periodontite e aterosclerose, a relação de causalidade parece existir, porém ainda são necessários mais estudos que estabeleçam o mecanismo dessa associação fundamentada em evidências de nível I e II.

Por enquanto, é lícito indicar a manutenção da saúde periodontal para evitar uma sobrecarga inflamatória sistêmica que reflita o risco para início e/ou progressão do processo aterosclerótico e, conseqüentemente DCV como doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e *angina pectoris*.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCARINI, R.; GODOY, M. F. Doença periodontal como potencial fator de risco para Síndromes Coronarianas Agudas. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 87, p. 592-596, 2006.

ACEVEDO M., TAGLE R., SIMPFENDORFER C. Non-traditional risk factors for Atherosclerosis. **Rev. Méd. Chile**, v. 129, p. 10, 2001.

AGENO, W.; BECATTINI, C.; BRIGHTON, T; SELBY, R.; KAMPHUISEN, P. W. Cardiovascular risk factors and venous tromboembolism: a meta-analysis. **Circulation**, v. 117, p. 93-102, 2008.

ALPAGOT, T.; BELL, C.; LUNDERGAN, W.; CHAMBERS, D. W.; RUDIN, R. Longitudinal evaluation of GCF MMP-3 and TIMP-1 levels as prognostic factors for progression of periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 28, n. 4, p. 353-359, 2001.

AMAR, S. N.; GOKCE, S.; MORGAN, M.; LOUKIDELI, T. E.; VAN DYKE, D.; VITA, J. A. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, p. 1245-1249, 2003.

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

BAHEKAR, A. A.; SINGH, S.; SAHA, S.; MOLNAR, J.; ARORA, R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. **Am. Heart J.**, v. 154, n. 5, p. 830-837, 2007.

BARILLI, A. L. A.; PASSOS, A. D. C.; MARIN-NETO, J. A.; FRANCO, L. J. Doenças periodontais em pacientes com doença isquêmica coronariana aterosclerótica, em Hospital Universitário. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 87, n. 6, 2006.

BECK, J. D.; GARCIA, R.; HEISS G.; VOKONAS P.S.; OFFENBACHER, S. Periodontal disease and cardiovascular disease. **J. Periodontol.**, v. 67, n. 10, p. 1123-37, 1996. Supplement.

BECK, J. D.; PANKOW, J.; TYROLER, H. A.; OFFENBACHER, S. Dental infections and atherosclerosis. **Am. Heart. J.**, v. 138, S528-S533, 1999.

BENDER, J. S.; THANG, H.; GLOGAUER, M. Novel rinse assay for the quantification of oral neutrophils and the monitoring of chronic periodontal disease. **J. Periodont. Res.**, v. 41, p. 214–220, 2006.

BERALDO, C. C. **Prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica: Revisão Integrativa**. 2008. 160p. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

BERALDO, C. C.; ANDRADE, D. Higiene bucal com clorexidina na prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica. **J. Bras. Pneumol.**, v. 34, n. 9, p. 707-714, 2008.

BERENSON, G. S.; SRINIVANSAN, S. R.; BAO, W.; NEWMAN W. P.; TRACY, R. E.; WATTIGNEY, W. A. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, p. 1650-1656, 1998.

BLAIZOT, A.; VERGNES, J. N.; NUWWAREH, S.; AMAR, J.; SIXOU, M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. **Int. Dent. J.**, v. 59, n. 4, p. 197-209, 2009.

BONETTI, P. O., LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, p. 168-175, 2003.

BOS, R.; VAN DER MEI, H. C.; BUSSCHER, H. J. Physico-chemistry of initial microbial adhesive interactions – its mechanisms and methods for study. **FEMS Microbiol. Rev.**, v. 23, n. 2, p. 179-230, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. DATASUS. Informações de saúde, 2006. (acessado em 18 de outubro de 2009). Disponível em <http://www.datasus.gov.br>.

BRODALA, N.; MERRICKS, E. P.; BELLINGER, D. A.; DAMRONGSRI, D.; OFFENBACHER, J.; BECK, P.; MADIANOS, S.; SOTRES, D.; CHANG, Y. L.; KOCH, G; NICHOLS, T. C. Porphyromonas gingivalis bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 1446-1451, 2005.

BUHLIN, K.; HULTIN, M.; NORDERYD, O.; PERSSON, L.; POCKLEY, A. G.; RABE, P.; KLINGE, B.; GUSTAFSSON, A. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 36, n. 7, p. 541-549, 2009.

BURREL, R. C.; WALTERS, J. D. Distribution of systemic clarithromycin to gingiva. **J. Periodontol.**, v. 79, n. 9, p. 1712–1718, 2008.

CANSECO-AVILA, L. M.; JERJES, S. C.; ORTIZ, L. R.; ROJAS, M. A.; GUZMÁN, R. D. Fibrinogen: Cardiovascular risk factor or marker? **Arch. Cardiol. Mex.**, v.76, p. 158S-172S, 2006. Supplement 4.

CASELLA FILHO, A. G. C. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. **Rev. Bras. Cardiol. Invas.**, v. 11, n. 3, p. 14-19, 2003.

CENA, J.; LALU, M. N.; ROSENFELT, C.; SCHULTZ, R. Endothelial dependence of matrix metalloproteinase-mediated vascular hyporeactivity caused by lipopolysaccharide. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 582, n. 1, p. 116-122, 2008.

CHIAPPELLI, F.; PROLO, P.; NEWMAN, M.; CRUZ, M.; SUNGA, E.; CONCEPCION, E.; EDGERTON, M. Evidence-based Practice in Dentistry: Benefit or Hindrance. **J. Dent. Res.**, v. 82, n. 1, p. 6-7, 2003.

CHUN, Y. H.; CHUN, K. R.; OLGUIN, D.; WANG, H. L. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. **J. Periodontal. Res.**, v. 40, n. 1, p. 87-95, 2005.

CLARK, A. M.; HARTLING, L.; VANDERMEER, B.; LISSELA, S. L.; MCALISTER, F. A. Secondary prevention programmes for coronary heart disease: a meta-regression showing the merits of shorter, generalist, primary care-based interventions. **Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.**, v. 14, p. 538–546, 2007.

CLOSS, S. J.; CHEATER, F. M. Evidence for nursing practice: a clarification of the issues. **J. Adv. Nurs.**, v. 30, n. 1, p. 10-17, 1999.

COSTERTON, J. W., LEWANDOWSKI, Z.; CALDWELL, D. E.; KOEBER, D. R.; LAPPIN-SCOTT, H. M. Microbial biofilms. **Ann. Rev. Micro.**, v. 49, p. 711-745, 1995.

CRAIG, R. R.; YIP, J. K.; SO, M. K.; BOYLAN, R. J.; SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. **J. Periodontol.**, v. 74, n. 7, p. 1007-1016, 2003.

CUNHA-CRUZ, J.; NADANOVSKY, P. Doenças periodontais causam doenças cardiovasculares? Análise das evidências epidemiológicas. **Cad. Saúde Pública**, v.

19, n. 2, p. 357-368, 2003.

CUTLER, C. W.; SHINEDLING, E. A.; NUNN, M.; JOTWANI, R.; KIM, B. O.; NARES S.; IACOPINO, A. M. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? **J. Periodontol.**, v. 70, n. 12, p. 1429-34, 1999.

DANESH, J. Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. **Am. Heart J.**, v. 138, n.5, p. 434S-437S, 1999.

DE STEFANO, F.; ANDA, R. F.; KAHN, H. S.; WILLIAMSON, D. F.; RUSSEL, C. M. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. **Br. Med. J.**, v. 306, n. 6879, p. 688-91, 1993.

DIAS, L. Z. S. **Doença periodontal como fator de risco para a doença cardiovascular** (Doutorado). 163p. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002.

DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE, IV: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 88, p. 2-19, 2007. Suppl.1.

DONLAN, R. M. Biofilms: microbial life on surfaces. **Emerg. Infect. Diseases**, v. 8, n. 9, p. 881-890, 2002.

EL-SOTH, A. A.; PIETRANTONI, C.; BHAT, A.; OKADA, M.; ZAMBON, J. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. **Chest.**, v. 126, p. 1575-1582, 2004.

ELTER, J. R.; HINDERLITER, A. L.; OFFENBACHER, S.; BECK, J. D.; CAUGHEY, M.; BRODALA, N.; MADIANOS, P. N. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. **Am. Heart J.**, v. 151, p. 47e1-47e6, 2006.

FABER, J. Odontologia baseada em evidências: o fundamento da decisão clínica. **Rev. Dental Press. Ortodon. Ortop. Facial**, v. 13, n. 1, p. 5, 2008.

FIEHN, N. E.; LARSEN, T.; CHRISTIANSEN, N.; HOLMSTRUP, P.; SCHOROEDER, T. V. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. **J. Periodontol.**, v. 76, n. 5, p. 731-736, 2005.

FUX, C. A.; COSTERTON, J. W.; STEWART, P. S.; STOODLEY, P. Survival strategies of infectious biofilms. **Trends. Microbiol.**, v. 13, n. 1, p. 34-40, 2005.

GALVÃO, C. M. **A prática baseada em evidências: uma contribuição para a melhoria da assistência de enfermagem perioperatória.** 2002. 114p. Tese (Livre Docência) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; MENDES, I. A. C. A busca das melhores evidências. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 37, n. 4, p. 43-50, 2003.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que propicia a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Rev. Latino-am. Enfermagem**, v. 12, n.3, p. 549-56, 2004.

GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. **Res. Nurs. Health**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 1987.

GAPSKI, R.; HASTURK, H.; Van, D. T. E.; ORINGER, R. J.; WANG, S.; BRAUN, T. M.; GIANNOBILE, W. V. Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: results of a multi-centre randomized-controlled clinical trial. **J. Clin. Periodontol.**, v. 36, p. 149–156, 2009.

GLURICH, I.; GROSSI, S.; ALBINI, B.; HO, A.; SHAH, R.; ZEID, M.; BAUMANN, H.; GENCO, R. J.; DE NARDIN, E. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, v. 9, n. 2, p. 425-32, 2002.

GÜRKAN, A.; EMINGIL, G.; SAYGAN, B. H.; CINARCIK, S.; ATILLA, G.; KÖSE, T.; BERDELI, A. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 78, n. 7, p. 1256-63, 2007.

GUS I. Perfis de Saúde – Brasil, 2006 – Modificações e suas causas. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 88, n. 4, p. e88-e91, 2007.

HACKAM, D. G.; ANAND, S. S. Emerging Risk Factors for Atherosclerotic Vascular Disease: A Critical Review of the Evidence. **J. Am. Med. Assoc.**, v. 290, n. 7, p. 932-940, 2003.

HALL-STOODLEY, L.; COSTERTON, J. W.; STOODLEY, P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 2, n. 2, p. 95-108, 2004.

HAMER, S. Evidence-based practice: In: HAMER, S; COLLISON, G. **Archiving evidence-practice: a handbook for practioners**. London: Baillière Tindall, p. 3-12, 1999.

HARASZTHY, V. I.; ZAMBON, J. J.; TREVISAN, M.; ZEID, M.; GENCO, R. J. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. **J. Periodontol.**, v. 71, p. 1554-1560, 2000.

HIGASHI, Y.; GOTO, C.; HIDAKA, T.; SOGA, J.; NAKAMURA, S.; FUJII, Y.; HATA, T.; IDEI, N.; FUJIMURA, N.; CHAYAMA, K.; KIHARA, Y.; TAGUCHI, A. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis** , v. 206, p. 604–610, 2009.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 4.2.6 [updated September 2006]. Disponível em: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>. Acesso em 18.05.2009.

HORLIANA, A. C. R. T.; ROCHA, R. G.; BORSATTI, M. A.; PENHA, S. S.; FUNARO, V. M. B. O.; CARVALHO, T. Odontologia baseada em evidências: ferramenta facilitadora do processo de decisão clínica. **Jornal da Assoc. Paul. Cir. Dent.**, v. 2, p. 1-6, 2007.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed. 384p. 2008.

HUMPHREY, L. L.; FU, R.; BUCKLEY, D. I.; FREEMAN, M.; HELFAND, M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: A systematic review and meta-analysis. **J. Gen. Intern. Med.**, v. 23, n. 12, p. 2079-2086, 2008.

IACOPINO, A. M.; CUTLER, C. W. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. **J. Periodontol.**, v. 71, n. 8, p. 1375-1384, 2000.

IOANNIDOU, E.; MALEKZADEH, T.; DONGARI-BAGTZOGLOU, A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.*, v. 77, n. 10, p. 1635-1642, 2006.

JADAD, A.R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control. Clin. Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JAESCHKE, R.; SCHÜNEMANN, H. J.; DEVEREAUX, P. J.; GORDON, H. G. Evidence-based Health care as a model for decision making. **J. Evid. Base. Dent. Pract.**, v. 4, n. 1, p. 4-7, 2004.

KALLIO, K. A.; BUHLIN, E. K.; JAUHAINEN, M.; KEVA, R.; TUOMAINEN, A. M.; KLINGE, B.; GUSTAFSSON, A.; PUSSINEN, P. J. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients. **Innate Immunity**, v. 14, p. 247-253, 2008.

KARDARA, M.; PAPAZAFIROPOULOU, A.; KATSAKIORI, P.; PETROPOULOS, C.; JELASTOPULU, E. Protective effect of doxycycline use on coronary artery disease? **J. Infect.**, v. 52, n. 4, p. 243-246, 2006.

KATZ, J.; CHAUSHU, G.; SHARABI, Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, v. 28, n. 865-868, 2001.

KATZ, J.; FLUGELMAN, M. Y.; GOLDBERG, A.; HEFT, M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. **J. Periodontol.**, v. 73, p. 494-500, 2002.

KOLLTVEIT, K. M.; ERIKSEN, H. M. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? **Eur. J. Oral. Sci.**, v. 109, n. 1, p. 2-7, 2001.

KURAMITSU, H. K. Molecular genetic analysis of the virulence of oral bacterial pathogens: an historical perspective. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v. 14, n. 5, p. 331-44, 2003;

KUULA, H.; SALO, T.; PIRILLA, E.; TUOMAINEN, M.; UITTO, V. J.; TJADERHANE, L.; PUSSINEN, P. J.; SORSA, T. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. **Infect. Immunol.**, v. 77, n. 2, p. 850-859, 2009.

LALLA, E.; LAMSTER, I. B.; HOFMANN, M. A.; BUCCIARELLI, L.; JERUD, A.P.; TUCKER, S.; LU, Y.; PAPAPANOU, P. N.; SCHMIDT, A.M. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. **Arterioscler. Thromb. Vasc.**, v. 23, p. 1405-1411, 2003.

LANDMESSER U, HORNIG B, DREXLER H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? **Circulation**, v. 1, n. 109, p. II27-33, 2004. Suppl 1.

LI, X.; TSE, H. F.; YIU, K. H.; JIA, N.; CHEN, H.; LI, L.S.W.; JIN, L. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in subjects with moderate to severe chronic periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 36, p. 933-939, 2009.

LIBBY, P. Atherosclerosis: the new view. **Sci. Am.**, v. 286, n. 5, p. 46-55, 2002.

LOESCHE, W. J. Periodontal disease: link to cardiovascular disease. **Compend. Contin. Educ. Dent.**, v. 21, n. 6, p. 463-470, 2000.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 46, n. 3, p. 285-288, 2000.

MACHIARELLI, J. L.; PIO, S. Medicina Periodontal: uma revisão da literatura. **Odontol. Clin. Cientif.**, v. 7, n. 1, p. 19-23, 2008.

MARCACCINI, A. M.; MESCHIARI, C. A.; SORGI, C. A.; SARAIVA, M. C. P.; SOUZA, A. M.; FACCIOLI, L. H.; TANUS-SANTOS, J. E.; NOVAES JR, A. B.; GERLACH, R. Circulating Interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. **J. Periodontol.**, v. 80, p. 594-602, 2009a.

MARCACCINI, A. M.; NOVAES, J. A. B.; MESCHIARI, C. A.; SOUZA, S. L.; PALIOTO, D. B.; SORGI, C.A.; FACCIOLI, L. H.; TANUS-SANTOS, J. E.; GERLACH, R.F. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. **Clin. Chim. Acta**, v. 409, p. 117-122, 2009b.

MATTILA, K. J.; VALTONEN, V. V.; NIEMINEN, M.; HUTTUNEN, J. K. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. **Clin. Infect. Dis.**, v. 20, n. 3, p. 588-592, 1995.

MCQUEEN, M.J.; HAWKEN, S.; WANG, X.; OUNPUU, S.; SNIDERMAN, A.; PROBSTFIELD, J.; STEYN, K.; (...), YUSUF, S. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk makers of myocardial infaction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. **The Lancet**, v. 372, n. 9634, p. 224-233, 2008.

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OUVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM; Fineout-Ouverholt E. **Evidence-based practice in nursing; health care. A guide to best practice**. Philadelphia: Lippincot Williams ; Willkins, p. 3-24, 2005.

MEURMAN, J.; SANZ, M.; JANKET, S. J. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease crit. **Rev. Oral biol. Med.**, v. 15, n. 6, p. 403-413, 2004.

MEURMAN, J. H.; HAMALAEIN, P. Oral healthy and morbidity – implications of oral infections on the elderly. **Gerodontol.**, v. 23, n. 1, p. 3-16, 2006.

MIYAKAWA, H.; HONMA, K.; QI, M.; KURAMITSU, H. K. Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. **J. Periodontol. Res.**, v. 39, n. 1, p. 1-9, 2004.

MONTEIRO, A. M.; JARDINI, M. A.; ALVES, S.; GIAMPAOLI, V.; AUBIN, E. C.; FIGUEIREDO NETO, A. M.; GIDLUND, M. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. **J. Periodontol.**, v.80, n.3, p. 378-88, 2009.

MULROW, C. D. Education and debate. Systematic review: rationale for systematic reviews. **Brit. Med. J.**, v. 309, p. 597-599, 1994.

NOACK, B.; GENCO, R. J.; TREVISAN, M.; GROSSI, S.; ZAMBON, J. J.; DE NARDIN, E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **J. Periodontol.**, v. 72, n. 9, p. 1221-1227, 2001.

OFFENBACHER, S.; BECK, J.D.; MOSS, K.; MENDOZA, L.; PAQUETTE, D.W.; BARROW, D.A.; COUPER, D.J.; STEWART, D.D.; FALKNER, K.L.; GRAHAM, S.P.; GROSSI, S.; GUNSOLLEY, J.C.; MADDEN, T.; MAUPOME, G.; TREVISAN, M.; VAN DYKE, T.E.; GENCO, R.J. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. **J. Periodontol.**, v. 80, n. 2, p. 190-201, 2009.

OLIVEIRA, G. M. M.; KLEIN, C. H.; SILVA, N. A. S. Mortalidade por doenças

cardiovasculares em três estados do Brasil de 1980 a 2002. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 19, n. 2, p. 85-93, 2006.

OLIVOT, J. M.; LABREUCHE, J.; AIACH, M.; AMARENCO, P. Soluble trombosmodulin and brain infarction: case-control and prospective study. **Stroke**, v. 35, p. 1946-1951, 2004.

OPARIL, S.; OBERMAN, A. Nontraditional cardiovascular risk factors. **Am. J. Med. Sci.**, v. 317, n. 3, p. 193-207, 1999.

OZ, S.G.; FENTOGLU, O.; KILICARSLAN, A.; GUVEN, G.S.; TANRIOVER, M.D.; AYKAC, Y.; SOZEN, T. Beneficial Effects of Periodontal Treatment on Metabolic Control of Hypercholesterolemia. **South. Med. J.**, v. 100, n. 7, p. 686-691, 2007.

PACE, M. A. **Avaliação clínica e microbiológica da cavidade bucal de pacientes críticos com entubação orotraqueal de um hospital de emergência**. 2007. 108p. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

PAJU, S.; PUSSINEN, P.J.; SINISALO, J.; MATTILA, K.; DOĞAN, B.; AHLBERG, J.; VALTONEN, V.; NIEMINEN, M.S.; ASIKAINEN, S. Clarithromycin reduces recurrent cardiovascular events in subjects without periodontitis. **Atherosclerosis**, v. 188, n. 2, p. 412-419, 2006.

PAPAPANOU, P. N. Epidemiology of periodontal diseases: an update. **J. Int. Acad. Periodontol.**, v. 1, n. 4, p. 110-6, 1999.

PÁRAMO, J. A.; BELOQUI, O.; RONCAL, C.; BENITO, A.; ORBE, J. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease. **Haematol.**, v. 89, n. 10, p. 1226-1231, 2004.

PELLIZZON, R. F. Pesquisa na área da saúde: 1. Base de dados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). **Acta Cir. Bras.**, v. 19, n. 2, 2004.

PICONI, S.; TRABATTONI, D.; LURAGHI, C.; PERILLI, E.; BORELLI, M.; PACEI, M.; RIZZARDINI, G.; LATTUAD, A.; BRAY, D. H.; CATALANO, M.; SPARACO, A.; CLERICI, M. (2009). Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. **The FASEB J.**, v. 23, p. 1196–1204, 2009.

PUSSINEN, P. J., G. ALFTHAN, H. RISSANEN, A. REUNANEN, S. ASIKAINEN, AND P. KNEKT. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. **Stroke**, v. 35, p. 2020-2023, 2004.

PUSSINEN, P. J.; TUOMISTO, K.; JOUSILAHTI, P.; HAVULLINA, A. S.; SUNDVALL, J.; SALOMAA, V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 27, n. 6, p. 1433-1439, 2007.

RAMIREZ-TORTOSA, M. C.; QUILES, J. L.; BATTINO, M.; GRANADOS, S.; MORILLO, J. M.; BOMPADRE, S.; NEWMAN, H. N.; BULLON, P. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 3, p. 1-7, 2009.

RENTSCHLER, M. E.; BAXTER, B. T. Screening aortic during treatments through arterial compliance measurements. **Curr. Vasc. Pharmacol.**, v. 6, n. 4, p. 250-257, 2008.

RICE, J. B.; STOLL, L. L.; LI, W.; DENNING, G. M.; WEYDERT, J.; CHARIPAR, E.; RICHENBACHER, W. E.; MILLER JR, F. J.; WEINTRAUB, N. L. Low-Level Endotoxin Induces Potent Inflammatory Activation of Human Blood Vessels: Inhibition by Statins. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, p. 1576-1582, 2003.

RIDCKER, P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation**, v. 107, p. 363-369, 2003.

RIETSCHEL, E. T.; KIRIKAE, F.; SCHADE, U.; MAMAT, G.; SCHMIDT, LOPPNOW, H.; ZHRINGER, U.; SEYDEL, U.; DI PADOVA, F. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. **FASEB J.**, v. 8, n. 217-225, 1994.

RUDNEY, J. D. Saliva and dental plaque. **Adv. Dent. Res.**, v.14, p. 29-39, 2000.

RUFAIL, M. L.; SCHENKEIN, H. A.; KOERTGE, T. E.; BEST, A. M.; BARBOUR, S. E.; TEW, J. G.; VAN ANTWERPEN, R. Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. **J. Periodontol. Res.**, v. 42, n. 6, p. 495-502, 2007.

SABA-CHUJFI, E.; SANTOS PEREIRA, S. A.; DIAS, L. Z. S. Inter-relação das doenças periodontais com as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares isquêmicas. **Rev. Periodontia**, v. 17, n. 2, p. 21-31, 2007.

SAHINGUR, S. E.; SHARMA, A.; GENCO, R. J.; DE NARDIN, E. Association of increased levels of fibrinogen and the 455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 74, n. 3, p. 329-337, 2003.

SALZBERG, T. N.; OVERSTREET, B. T.; ROGERS, J. D.; CALIFANO, J. V.; BEST, A. M.; SCHENKEIN, H. A. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 77, n. 6, p. 933-939, 2006.

SCHILLINGER, T.; KLUGER, W.; EXNER, M.; MLEKUSCH, W.; SABETI, S.; AMIGHI, J.; WAGNER, O.; MINAR, E.; SCHILLINGER, M. Dental and periodontal status and risk for progression of carotid atherosclerosis. **Stroke**, v. 37, p. 2271–2276, 2006.

SEINOST, G.; WIMMER, G.; SKERGET, M.; THALLER, E.; BRODMANN, M.; GASSER, R.; BRATSCHKO, R. O.; PILGER, E. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. **Am. Heart J.**, v. 149, p. 1050-1054, 2005.

SILVEIRA, R. C. C. P. **Filme transparente de poliuretano: evidências para a sua utilização no curativo de cateter venoso central de longa permanência.** 2008. 158p. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SLADE, G. D.; OFFENBACHER, S.; BECK, J. D.; HEISS, G.; PANKOW, J. S. Acute phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. **J. Dent. Res.**, v. 79, p. 49–57, 2000.

SLUIJTER, J. P. G.; PULSKENS, W. P. C.; SCHONEVELD, A. H.; VELEMA, E.; STRIJDER, C. F.; MOLL, F.; VRIES, J. P.; VERHEIJEN, J.; HANEMAAIJER, R.; KLEIJN, D. P. V.; PASTERKAMP, G. Matrix Metalloproteinase 2 Is Associated With Stable and Matrix Metalloproteinases 8 and 9 With Vulnerable Carotid Atherosclerotic Lesions. **Stroke**, v. 37, p. 235-239, 2006.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M. A.; SMITH, C.; KENT, J. R. Microbial complexes in subgingival plaque. **J. Clin. Periodontol.**, v. 25, p. 134-144, 1998.

SOUZA, J. R. M. OLIVEIRA, R. T.; BLOTTA, M. H.; COELHO, O. R. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 90, n. 2, p. 2008.

SPAHR, A., KLEIN, E. KHUSEYINOVA, N. BOECKH, C. MUCHE R., KUNZE, M. ROTHENBACHER, D. PEZESHKI, G. HOFFMEISTER, A. KOENIG W. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. **Arch. Intern. Med.**, v. 166, p. 554-559, 2006.

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.**, v. 73, p. 868-870, 2002.

SUTHERLAND, S. E. An introduction to systematic Reviews. **J. Evid. Base Dent. Pract.**, v. 4, n. 1, p. 47-51, 2004.

TOKER, H.; POYRAZ, O.; EREN, K. Effect of periodontal treatment on IL-1 β , IL-1, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 35, n. 6, p. 507-513, 2008.

TONETTI, M. S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. **J. Clin. Periodontol.**, v.36, p.15-19, 2009. Suppl. 10.

TUOMAINEN, A. M.; JAUHAINEN, M.; KOVANEN, P. T.; METSO, J.; PAJU, S.; PUSSINEN, P. J. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice. **Microbial. Pathogenesis**, v. 44, p. 111-117, 2008.

TUOMAINEN, A. **Inflammation-induced atherogenesis, liver alterations, and cardiovascular outcome**. 2009. 89p. Academic Dissertation – Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

TURU, M.M.; KRUPINSKI, J.; CATENA, E.; ROSELL, A.; MONTANER, J.; RUBIO, F.; ALVAREZ, S.J.; CAIROLS, M.; BADOMON, L. Intraplaque MMP-8 levels are increased in asymptomatic patients with carotid plaque progression on ultrasound. **Atherosclerosis**, v. 187, p.161–169, 2006.

ULF, L.; BURKHARD, H.; DREXLER, H. Endothelial Function: A Critical Determinant in Atherosclerosis? **Circulation**, v. 109, p. II-27 - II-33, 2004.

URSI, E.S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura**. 2005. 130f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

USHIDA, Y.; KOSHY, G.; KAWASHIMA, Y.; KIJU, M.; UMEDA, M.; NITTA, H.; NAGASAWA, T.; ISHIKAWA, I.; IZUMI, Y. Changes in serum interleukin-6, C-reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. **J. Clin. Periodontol.**, v. 35, n. 11, p. 969–975, 2008.

VALTONEN, V. V. Role of infection in atherosclerosis. **Am. Heart J.**, v. 138, n. 5, p. 431S -433S, 1999.

WIEBE, C. B.; PUTNINS, E. E. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology-an update. **J. Can. Dent. Assoc.**, v. 66, n. 11, p. 594-597, 2000.

YAMAZAKI, K.; HONDA, T. H.; DOMON, T.; OKUI, K.; KAJITA, R.; AMANUMA, C.; KUDOH, S.; TAKASHIBA, S.; KOKEGUCHI, F.; NISHIMURA, M.; KODAMA, Y.; ODA, A. Relationship of periodontal infection to serum antibody levels to periodontopathic bacteria and inflammatory markers in periodontitis patients with coronary heart disease. **Clin. Experim. Immunol.**, v. 149, p. 445–452, 2007.

ZAZULA, A. D.; PRÉCOMA-NETO, D.; GOMES, A. M.; KRUKLIS, H.; BARBIERI, G. F.; FORTE, R. Y.; LANGOWISKI, A. R.; FACIN, G.; SOUZA, L. C. G.; FARIA NETO, J. R. Avaliação da relação neutrófilos/linfócitos em pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 90, n. 1, 2008.

Apêndice

APÊNDICE A

Referências dos estudos incluídos na revisão sistemática

Nº do estudo	Referência
1	IDE, M.; MCPARTLIN, D.; COWARD, P.Y.; CROOK, M.; LUMB, P.; WILSON, R.F. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. J. Clin. Periodontol. , v. 30, n. 4, p. 334-340, Apr. 2003.
2	D'AIUTO, F.; NIBALI, L.; PARKAR, M.; SUVAN, J.; TONETTI, M.S. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. J. Dent. Res. , v. 84, n. 3, p. 269-273, Mar. 2005.
3	PAJU, S.; PUSSINEN, P.J.; SINISALO, J.; MATTILA, K.; DOĞAN, B.; AHLBERG, J.; VALTONEN, V.; NIEMINEN, M.S.; ASIKAINEN, S. Clarithromycin reduces recurrent cardiovascular events in subjects without periodontitis. Atherosclerosis , v. 188, n. 2, p. 412-419, Oct. 2006.
4	TONETTI, M.S.; D'AIUTO, F.; NIBALI, L.; DONALD, A.; STORRY, C.; PARKAR, M.; SUVAN, J.; HINGORANI, A.D.; VALLANCE, P.; DEANFIELD, J. Treatment of periodontitis and endothelial function. N. Engl. J. Med. , v. 356, n. 9, p. 911-920, Mar. 2007.
5	TÜTER, G.; KURTIS, B.; SERDAR, M.; AYKAN, T.; OKYAY, K.; YÜCEL, A.; TOYMAN, U.; PINAR, S.; CEMRI, M.; ÇENGEL, A.; WALKER, S.G.; GOLUB, L.M. Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on oral and systemic biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease. J. Clin. Periodontol. , v. 34, n. 8, p. 673-681, Aug. 2007.
6	OZ, S.G.; FENTOGLU, O.; KILICARSLAN, A.; GUVEN, G.S.; TANRIOVER, M.D.; AYKAC, Y.; SOZEN, T. Beneficial Effects of Periodontal Treatment on Metabolic Control of Hypercholesterolemia. South. Med. J. , v. 100, n. 7, p. 686-691, Jul. 2007.
7	USHIDA, Y.; KOSHY, G.; KAWASHIMA, Y.; KIJI, M.; UMEDA, M.; NITTA, H.; NAGASAWA, T.; ISHIKAWA, I.; IZUMI, Y. Changes in serum interleukin-6, C-reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. J. Clin. Periodontol. , v. 35, n. 11, p. 969-975, Nov. 2008.
8	OFFENBACHER, S.; BECK, J.D.; MOSS, K.; MENDOZA, L.; PAQUETTE, D.W.; BARROW, D.A.; COUPER, D.J.; STEWART, D.D.; FALKNER, K.L.; GRAHAM, S.P.; GROSSI, S.; GUNSOLLEY, J.C.; MADDEN, T.; MAUPOME, G.; TREVISAN, M.; VAN DYKE, T.E.; GENCO, R.J. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. J. Periodontol. , v. 80, n. 2, p. 190-201, Feb. 2009.
9	VIDAL, F.; FIGUEREDO, C.M.; CORDOVIL, I.; FISCHER, R.G. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. J. Periodontol. , v. 80, n. 5, p. 786-791, May. 2009.

Anexos

ANEXO A

Instrumento para coleta de dados

1. IDENTIFICAÇÃO

TÍTULO DO ARTIGO	
TÍTULO DO PERIÓDICO	
AUTORES	NOME: _____ LOCAL DE TRABALHO: _____ GRADUAÇÃO: _____
PAÍS	
IDIOMA	
ANO DE PUBLICAÇÃO	

2. INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO

HOSPITAL	
UNIVERSIDADE	
CENTRO DE PESQUISA	
INSTITUIÇÃO ÚNICA	
PESQUISA MULTICÊNTRICA	
OUTRAS INSTITUIÇÕES	
NÃO IDENTIFICA O LOCAL	

3. TIPO DE REVISTA CIENTÍFICA

PUBLICAÇÃO MÉDICA	
PUBLICAÇÃO DE ENFERMAGEM GERAL	
PUBLICAÇÃO DE ENFERMAGEM ESPECIALIZADA	
PUBLICAÇÃO DE ODONTOLOGIA GERAL	
PUBLICAÇÃO DE PERIODONTIA	
PUBLICAÇÃO DE ODONTOLOGIA DE OUTRA ESPECIALIDADE	
PUBLICAÇÃO EM OUTRAS ÁREAS DA SAÚDE	

4. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO

<p>1. TIPO DE PUBLICAÇÃO</p>	<p>1.1. PESQUISA</p> <p>() Abordagem quantitativa</p> <p style="padding-left: 40px;">() Delineamento experimental () Delineamento quase-experimental () Delineamento não-experimental</p> <p>() Abordagem qualitativa</p> <p>1.2. NÃO PESQUISA</p> <p>() Revisão da literatura () Relato de experiência () Outras. Qual? _____ - _____</p>
<p>2. OBJETIVO OU QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO</p>	
<p>3. AMOSTRA</p>	<p>3.1. SELEÇÃO ()randômica ()conveniência ()outra_____</p> <p>3.2. TAMANHO (n): inicial_____ final_____</p> <p>3.3. CARACTERÍSTICAS: idade_____</p> <p style="padding-left: 40px;">sexo: M () F ()</p> <p style="padding-left: 40px;">raça:_____</p> <p style="padding-left: 40px;">diagnóstico:_____</p> <p style="padding-left: 40px;">tipo de intervenção:_____</p> <p>3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO DOS SUJEITOS _____</p>
<p>4. TRATAMENTO DOS DADOS</p>	
<p>5. INTERVENÇÕES REALIZADAS</p>	<p>5.1. VARIÁVEL INDEPENDENTE (intervenção): _____</p> <p>_____</p> <p>5.2. VARIÁVEL DEPENDENTE: _____</p> <p>5.3. GRUPO CONTROLE: SIM () NÃO ()</p> <p>5.4. INSTRUMENTO DE MEDIDA SIM () NÃO ()</p> <p>5.5. DURAÇÃO DO ESTUDO</p> <p>5.6. MÉTODOS EMPREGADOS P/ MENSURAÇÃO DA INTERVENÇÃO: _____</p>
<p>6. RESULTADOS</p>	

7. ANÁLISE	7.1. TRATAMENTO ESTATÍSTICO: _____ _____ 7.2. NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA: _____ _____
8. IMPLICAÇÕES	8.1. AS CONCLUSÕES SÃO JUSTIFICADAS COM BASES NOS RESULTADOS: _____ 8.2. QUAIS SÃO AS RECOMENDAÇÕES DOS AUTORES: _____
9. NÍVEL DE EVIDÊNCIA	

5. AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO

CLAREZA NA IDENTIFICAÇÃO DA TRAJETÓRIA METODOLÓGICA NO TEXTO (MÉTODO EMPREGADO, SUJEITOS PARTICIPANTES, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO, INTERVENÇÃO, RESULTADOS)	
IDENTIFICAÇÃO DE LIMITAÇÕES OU VIÉSES	

ANEXO B

Instrumento de Jadad et al. (1996) para avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados controlados

Primeira etapa:

Questionamento		Sim	Não
1	No estudo, o ensaio clínico é descrito como randomizado?		
2	No estudo, o ensaio clínico é descrito como mascaramento duplo?		
3	No estudo há descrição de perdas e saídas dos sujeitos participantes do ensaio clínico?		

- Para cada resposta afirmativa atribui-se 1 ponto.
- Para cada resposta negativa atribui-se o valor 0 (zero).
- A somatória fornece o escore inicial de Jadad
- O estudo pode receber no máximo 3 pontos até esse momento da avaliação.

Segunda etapa:

Questionamento	Sim (+1)	Não (-1)
O método de randomização foi descrito e é apropriado?	Vinculado à questão 1 da primeira etapa	Vinculado à questão 1 da primeira etapa
O método de mascaramento é descrito e é apropriado?	Vinculado à questão 2 da primeira etapa	Vinculado à questão 2 da primeira etapa

- Para cada resposta afirmativa soma-se 1 ponto.
- Para cada resposta negativa subtrai-se 1 ponto.
- A somatória fornece o escore final de Jadad.
- O estudo pode receber no máximo 5 pontos.

Leitura:

- Escore 0-2: considerado baixo
- Escore 3: considerado moderado
- Escore 4-5: considerado alto