



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

RAPHAEL KAZUO OSUGUE

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE DOENÇA
PERIODONTAL E REESTENOSE DE STENT CONVENCIONAL:
estudo caso controle**

2018

RAPHAEL KAZUO OSUGUE

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE DOENÇA
PERIODONTAL E REESTENOSE DE STENT CONVENCIONAL: estudo caso
controle**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL.

Área: Patologia. Linha de pesquisa: Diagnóstico em patologia.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria
Coorientador: Prof. Dr. João Manoel Theotonio dos Santos

São José dos Campos

2018

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2019]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Osugue, Raphael Kazuo

Avaliação da associação entre a presença de doença periodontal e reestenose de stent convencional: estudo caso controle / Raphael Kazuo Osugue. - São José dos Campos : [s.n.], 2018.

41 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) - Pós-graduação em Biopatologia Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2018.

Orientador: Mauro Pedrine Santamaria

Coorientador: João Manoel Theotonio Dos Santos

1. Estudo observacional. 2. Reestenose coronária. 3. Doenças periodontais. I. Santamaria, Mauro Pedrine, orient. II. Santos, João Manoel Theotonio Dos, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. V. Universidade Estadual Paulista (Unesp). VI. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Pedrini Santamaria (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Maria Aparecida Neves Jardim

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Germano Emilio Conceição Souza

Universidade Estadual de São Paulo (USP)

Instituto do Coração

Campus de São Paulo

São José dos Campos, 30 de novembro de 2018.

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Jo Yoshikuni Osugue** e **Saeko Miyazato Osugue** pelo carinho e dedicação. Não há palavras suficientes para agradecer-lhes por tudo que ambos fizeram e ainda fazem por mim.*

*À minha esposa, **Beatriz Franco Osugue**, pelo carinho, paciência e dedicação. Tê-la ao meu lado tornou minha caminhada mais suave e me deu forças para seguir em frente.*

*Aos meus irmãos, **André Yoshio Osugue** e **Gustavo Jun Osugue**, pelo convívio e momentos de alegria desta jornada que chamamos de vida, crescemos e viveremos juntos não importando a distância e o tempo.*

*Ao meu amigo e orientador, **Mauro Pedrine Santamaria**, pelas orientações e compreensão além do apoio incondicional, sem o qual não seria possível superar mais esta etapa da minha vida.*

*Aos meus amigos **João Manoel Theotonio dos Santos** e **Carlos Eduardo da Rocha Santos** pelo incentivo e apoio na realização deste sonho.*

*Aos meus familiares **Fernanda Satake Novaes Osugue**, **Heiko Miyazato**, **Yasuko Miyazato**, **Hisako Miyazato** pelo incentivo, convívio e momentos de alegria.*

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Unesp, na pessoa dos Prof. Adj. **Mauro Pedrine Santamaria** e a Profa. Adj. **Ana Lia Anbinder** que me aceitaram no Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal e acreditaram no meu potencial.

À minhas colegas de profissão Dra. **Cassia Fernandes Araújo** e Dra. **Nídia Cristina Castros dos Santos** pela auxílio incondicional para a realização deste estudo, sem a ajuda delas não seria possível.

Aos meus amigos de jornada no dia a dia **Pedro Augusto Pascoli** e **Marcos Oliveira das Candeias** pelo apoio na assistência nos momentos que tive que me abdicar em prol da ciência.

Aos meus amigos do Hospital Pio XII: **Rafaella Assis**, **Viviane Michelle Santos**, **Reginaldo Nascimento**, **Lara Souza**, **Luciana Tavares**, **Ana Souza**, **Daiza Godim** e todos os outros funcionários e amigos que me ajudaram na coleta dos dados.

Aos meus amigos da Cardiovale: **Heleide Serra**, **Gilmara Andrade**, **Cristiane Melo** e **Thais Helena** que me auxiliaram nos agendamentos das consultas cardiológicas.

Aos amigos **Carlos Costa Magalhaes**, **Jose Roberto Tavares**, **Murilo Kenji Furukawa** e novamente ao **Pedro Augusto Pascoli** pelas sugestões e revisões durante o desenvolvimento deste trabalho.

Enfim, gostaria de agradecer a todos que me auxiliaram no desenvolvimento deste sonho pessoal.

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	8
1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	13
2.1 Objetivo primário.....	13
2.2 Objetivo secundário	13
3 MATERIAL E MÉTODOS	14
3.1 População do estudo	14
3.2 Seleção dos participantes	14
3.3 Cálculo da amostra	16
3.4 Acompanhamento dos participantes.....	16
3.5 Avaliação cardiovascular.....	16
3.6 Avaliação periodontal	18
3.6.1 Classificação da doença periodontal.....	18
3.6.2 Análise e classificação da perda óssea.....	20
3.7 Análise estatística	20
4 RESULTADOS	22
4.1 Análise da amostra.....	23
4.2 Análise comparativa entre a doença periodontal e os grupos.....	24
5 DISCUSSÃO	28
6 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
APÊNDICES	36

Osugue RK. Avaliação da associação entre a presença de doença periodontal e reestenose de stent convencional: estudo caso controle [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2018.

RESUMO

A doença arterial coronária (DAC), assim como a doença periodontal (PD) são patologias muito prevalentes e apresentam vias em comum na sua fisiopatologia que é a inflamação crônica. A angioplastia coronária percutânea com implante de stent se estabeleceu como a principal forma de revascularização miocárdica no tratamento da DAC porém cerca de 16% a 44% dos pacientes podem evoluir com reestenose do stent. Se a doença periodontal, pelo seu estado inflamatório sistêmico crônico estaria contribuindo para um aumento nas taxas de reestenose de stents convencionais não está definido e não é uma rotina na prática clínica a avaliação da cavidade oral antes de um procedimento de angioplastia coronária. O objetivo primário do estudo foi avaliar a correlação entre a doença periodontal com a incidência de reestenose do stent, enquanto os objetivos secundários foram avaliar a prevalência da doença periodontal, o número de dentes, o grau de perda óssea e finalmente a gravidade da doença periodontal na população do estudo. Para isto realizamos um estudo pioneiro, retrospectivo, caso controle e em um único centro no período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2018. Foram analisados 1685 exames de cinecoronariografia dos quais 283 apresentavam imagem de stent com e sem reestenose sendo incluídos 49 pacientes separados entre o grupo caso, com reestenose (n=15) e o grupo controle, sem reestenose (n=34). Excluímos os pacientes portadores de Diabetes Mellitus (DM) não controlados, portadores de stents do tipo farmacológico ou aqueles que possuem reestenose de stents implantados há mais de dois anos. Para análise estatística foram utilizados o teste de qui-quadrado nas variáveis qualitativas, teste de ANOVA para variáveis quantitativas., cálculo do Odds Ratio e o teste de Igualdade de Duas Proporções para comparar os grupos de reestenose com a distribuição do tipo de doença periodontal. Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre a doença periodontal e a reestenose de stent OR 1,12 (IC 95%: 0,82-1,53) com p=0,414. A prevalência da doença periodontal foi bastante elevada 79% (n=39), a média do número de dentes entre os grupos foi de 16,4 para grupo caso e 18,2 para o grupo controle, o grau de perda óssea foi de 50,6% no grupo Caso e 53% no grupo controle e finalmente a gravidade da doença periodontal na população do estudo foi bastante heterógena entre os grupos. Dentro dos limites do presente estudo, não podemos inferir se existe uma correlação da doença periodontal com a reestenose dos stents implantados. Porém fica claro que a saúde bucal neste perfil de pacientes é altamente precária pela alta prevalência de doença periodontal, pela grande quantidade de perda dentária e perda óssea observada em ambos os grupos e a gravidade da doença periodontal em diferentes estágios sendo inclusive um dos fatores que prejudicou a obtenção da amostra a grande prevalência de edêntulos com doença coronária pré estabelecida. Futuros estudos com amostras maiores são necessários para confirmar essa hipótese.

Palavras-chave: Estudo observacional. Reestenose coronária. Doenças periodontais.

Osugue RK. *Evaluation of the association between the presence of periodontal disease and conventional stent restenosis [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology.*

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD), as well as periodontal disease (PD) are very prevalent pathologies and present common pathways in their pathophysiology which is chronic inflammation. Percutaneous coronary angioplasty with stent implantation has been established as the main form of myocardial revascularization in the treatment of CAD but about 16% to 44% of patients may evolve with stent restenosis. If periodontal disease, because of its chronic systemic inflammatory state would be contributing to an increase in the rates of restenosis of conventional stents is not defined and it is not a routine in clinical practice to evaluate the oral cavity before a coronary angioplasty procedure. The primary objective of the study was to evaluate the correlation between periodontal disease and the incidence of stent restenosis, while the secondary objectives were to evaluate the prevalence of periodontal disease, number of teeth, degree of bone loss and finally severity of periodontal disease in the study population. For this, we conducted a pioneering, retrospective, case control and single-center study from January 2016 to February 2018. We analyzed 1685 coronary angiography exams, of which 283 presented stent imaging with and without restenosis and 49 patients were separated between the case group, with restenosis ($n = 15$) and the control group, without restenosis ($n = 34$). We excluded patients with uncontrolled diabetes mellitus (DM), those with stents of the pharmacological type or those with restenosis from stents implanted more than two years ago. For statistical analysis, the chi-square test in the qualitative variables, ANOVA test for quantitative variables, Odds Ratio calculation and Equality of Two Proportions test were used to compare the restenosis groups with the distribution of the type of periodontal disease. We found no statistically significant difference between periodontal disease and OR stent restenosis 1.12 (95% CI: 0.82-1.53) with $p = 0.414$. The prevalence of periodontal disease was very high (79%) ($n = 39$), the mean number of teeth between the groups was 16.4 for the case group and 18.2 for the control group, the degree of bone loss was 50,6% in the Case group and 53% in the control group, and finally the severity of periodontal disease in the study population was quite heterogenous between the groups. Within the limits of the present study, we can not infer if there is a correlation of the periodontal disease with the restenosis of the implanted stents. However, it is clear that oral health in this patient profile is highly precarious due to the high prevalence of periodontal disease, the great amount of tooth loss and bone loss observed in both groups and the severity of periodontal disease in different stages, being one of the factors that the prevalence of edentulous patients with pre-established coronary disease was impaired. Further studies with larger samples are needed to confirm this hypothesis.

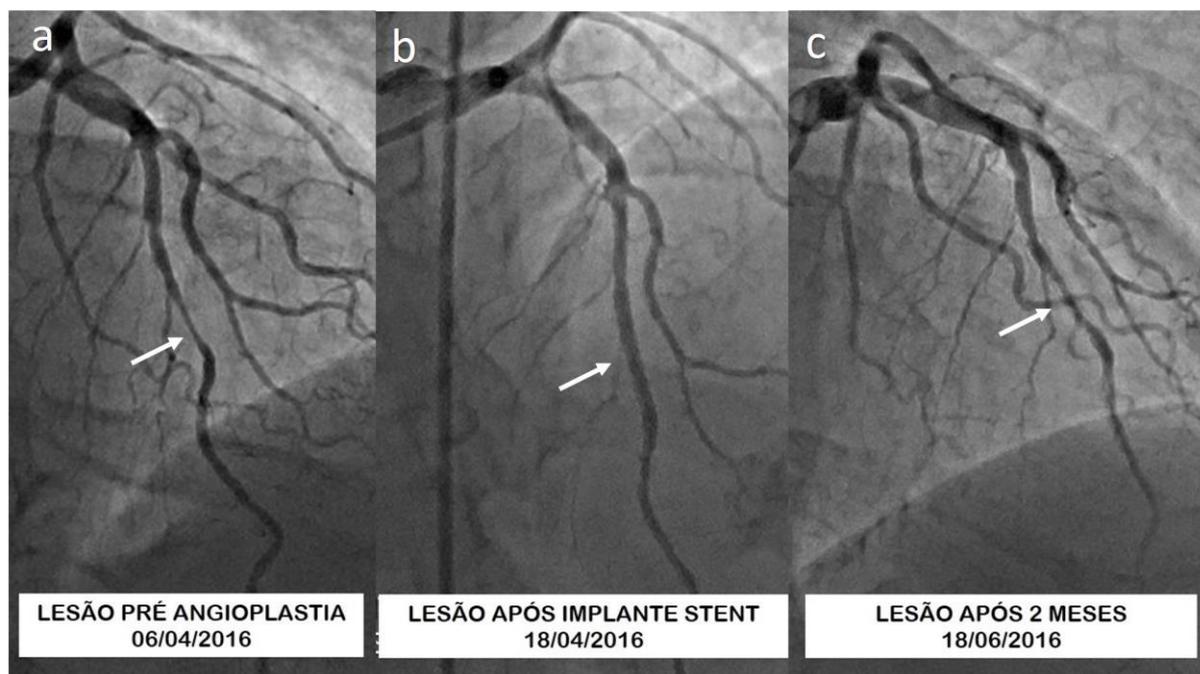
Keywords: Observational study. Coronary restenosis. Periodontal disease.

1 INTRODUÇÃO

A doença aterosclerótica é um processo inflamatório sistêmico crônico fibroproliferativo e progressivo que acomete a camada íntima dos médios e grandes vasos, culminando na formação da placa aterosclerótica. Sua etiologia é multifatorial sendo a dislipidemia, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes, o tabagismo, e o componente hereditário genético como os principais fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose e da doença arterial coronária (Yahagi et al., 2016). Estes fatores aumentam a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas no espaço subendotelial que ao serem oxidadas pelos macrófagos passam a se chamar células espumosas que são o principal componente das estrias gordurosas. Estes componentes imunogênicos estimulam a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média para a íntima passando a produzir matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica (Ross, Glomset, 1976; Ross, 1986; Otsuka et al., 2015).

Nas últimas três décadas a Cardiologia Intervencionista se estabeleceu como a principal forma de revascularização miocárdica no tratamento da doença arterial coronária. Apesar dos avanços nas técnicas do procedimento e dos materiais cerca de 16% a 44% dos pacientes acabam evoluindo com um evento denominado reestenose de stent (Weintraub et al., 1993; Gershlick et al., 1993). A reestenose é o aparecimento de nova obstrução > 50% no segmento previamente tratado com stent (Roubin et al., 1987) e ocorre entre o segundo e sexto mês (Serruys et al., 1988; Nobuyoshi et al., 1988) podendo chegar até o oitavo mês após o implante de um stent do tipo convencional (Gruntzig et al., 1987) conforme observado na figura 1. Clinicamente pode se manifestar com retorno dos sinais e/ou sintomas de isquemia miocárdica, associada a confirmação angiográfica de nova obstrução do stent. Este é o conceito mais utilizado e baseia-se em estudos de fisiologia vascular onde a partir deste grau de obstrução podemos observar comprometimento da reserva de fluxo coronariano (Holmes et al., 1991; Carrozza et al., 1992; Kuntz, Baim, 1993).

Figura 1 - Imagem de uma reestenose de stent convencional após dois meses do implante no ramo interventricular anterior



Legenda: Em (a) observado uma cinecoronariografia esquerda e na seta o local da obstrução. Em (b) observamos o resultado final após o implante imediato de um stent convencional. Em (c) após 60 dias do implante do stent observamos na seta em uma nova cinecoronariografia a reestenose do stent.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Vários são os fatores que contribuem para o evento da reestenose, dentre eles podemos citar três principais: O fator relacionado ao procedimento, como a técnica empregada e os resultados imediatos pós angioplastia; o fator relacionado ao material utilizado como o tipo de stent, se convencional ou farmacológico; e fator depende das características clínicas do paciente, como se portador de Diabetes Mellitus ou não (Holmes et al., 1991). O mecanismo fisiopatológico é a migração de células musculares lisas e da matriz extracelular em direção ao lúmen vascular (Shimokawa et al., 2000) que ocorre após a fratura da placa aterosclerótica pelo insuflação do balão durante a angioplastia coronária que ativam as plaquetas a liberarem substâncias mitógenas como o tromboxano A₂, serotonina e fator de crescimento derivado de plaquetas que promovem a proliferação de células musculares lisas e aumento na produção de proto-oncogenes mitogênicos que alteram o fenótipo destas células de contrátil para sintético. Adicionalmente, a própria disfunção endotelial deve contribuir com a proliferação das células

musculares lisas que migram para a camada íntima juntamente com fibroblastos da adventícia (Nobuyoshi et al., 1991). Com os avanços nos métodos de imagem intravascular um melhor esclarecimento dos fenômenos que influenciam na reestenose tem sido observado e outros eventos mais tardios denominado de neoateroesclerose tem se observado no caso dos implantes de stent do tipo convencional, a fisiopatologia é o desenvolvimento de aterosclerose em uma região previamente reendotelizada após dois anos do seu implante (Yokoyama et al., 2009; Park et al., 2012).

Já a doença periodontal é uma doença inflamatória decorrente do acúmulo de biofilme oral por má higienização da cavidade oral, que ao longo dos anos pode evoluir para a perda dentária decorrentes da destruição do seu tecido de sustentação (Page, Kornman, 1997). A apresentação clínica inicial é uma gengivite que com a perpetuação do processo infecto-inflamatório ao longo dos anos, pode evoluir para uma periodontite cuja prevalência da doença é alta, com a forma moderada afetando 50% e a forma grave acometendo de 5 a 15% da população adulta sendo mais prevalente nos homens e com pico de incidência em torno 60 anos de idade (Holtfreter et al., 2015). O crescimento das evidências corroborando uma associação entre a doença periodontal e a doença arterial coronária está bastante evidente principalmente nos últimos anos com o aumento das publicações evidenciando esta associação (Bahekar et al., 2007; Friedewald et al., 2009; Dietrich et al., 2013; Schenkein, Loos, 2013a; Nguyen et al., 2015) . Existem diferentes mecanismos pelos quais as bactérias do biofilme dental e a inflamação das doenças periodontais podem iniciar ou mesmo agravar os processos ateroscleróticos (Reyes et al., 2013): ativação da imunidade inata, bacteremia relacionada ao tratamento odontológico, envolvimento direto de mediadores, citocinas e proteínas inflamatórias de bactérias do biofilme dental (Schenkein, Loos, 2013b; Flores et al., 2014).

Finalmente, esta associação entre a doença periodontal com a doença aterosclerótica (Lockhart et al., 2012) já foram corroboradas tanto em estudos no contexto agudo da doença coronária, como nos casos de infarto agudo do miocárdio (Widén et al., 2016; Sidhu, 2016) relacionando a presença da doença periodontal como um fator de descompensação clínica da aterosclerose coronária quanto no contexto crônico da aterosclerose coronária como um possível fator etiológico (Vedin et al., 2015). Apesar disto não sabemos se o processo inflamatório crônico

desencadeado pela doença periodontal pode interferir no resultado a longo prazo dos pacientes submetidos a angioplastia coronária com conseqüente episódio de reestenose. Se a doença periodontal, pelo seu estado inflamatório sistêmico crônico estaria contribuindo para um aumento nas taxas de reestenose dos stents convencionais não está definido na literatura científica e não é uma rotina na prática clínica dos cardiologistas intervencionistas a avaliação da cavidade oral antes de um procedimento de angioplastia coronária. Desta forma, o objetivo principal do presente estudo é avaliar uma possível associação entre a reestenose de stent com a presença de doenças periodontal.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo principal

O objetivo deste estudo caso-controle foi verificar a possível associação entre a presença de doença periodontal com o evento de reestenose de stent convencional.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar a prevalência da doença periodontal na população do estudo;
Avaliar o numero de dentes entre os grupos na população do estudo;
Avaliar o grau de perda óssea entre os grupos na população do estudo;
Avaliar a gravidade da doença periodontal entre os grupos na população do estudo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 População do estudo

Foi um estudo observacional, retrospectivo do tipo caso-controle de base populacional. Utilizamos os dados dos exames de cinecoronariografia realizados no Hospital Pio XII entre o período de 04 de janeiro de 2016 a 28 de fevereiro de 2018 que apresentavam no laudo descrição de *stent* previamente implantado com ou sem reestenose e que foram submetidos ao implante de *stent* do tipo convencional no período de até dois anos para os que apresentavam o fenômeno de reestenose e por tempo indeterminado para os que não possuíam tal fenômeno.

3.2 Seleção dos participantes

A nossa amostragem populacional foi composta de pacientes que foram submetidos a exame de cinecoronariografia no referido hospital, no período determinado do estudo e que apresentaram os seguintes critérios de inclusão:

- a) Idade maior ou igual a 40 anos;
- b) Presença de pelo menos 15 dentes na cavidade oral;
- c) Angioplastia coronária prévia com implante de *stent* do tipo convencional.

Para a composição da nossa amostra, os seguintes critérios de não inclusão foram utilizados:

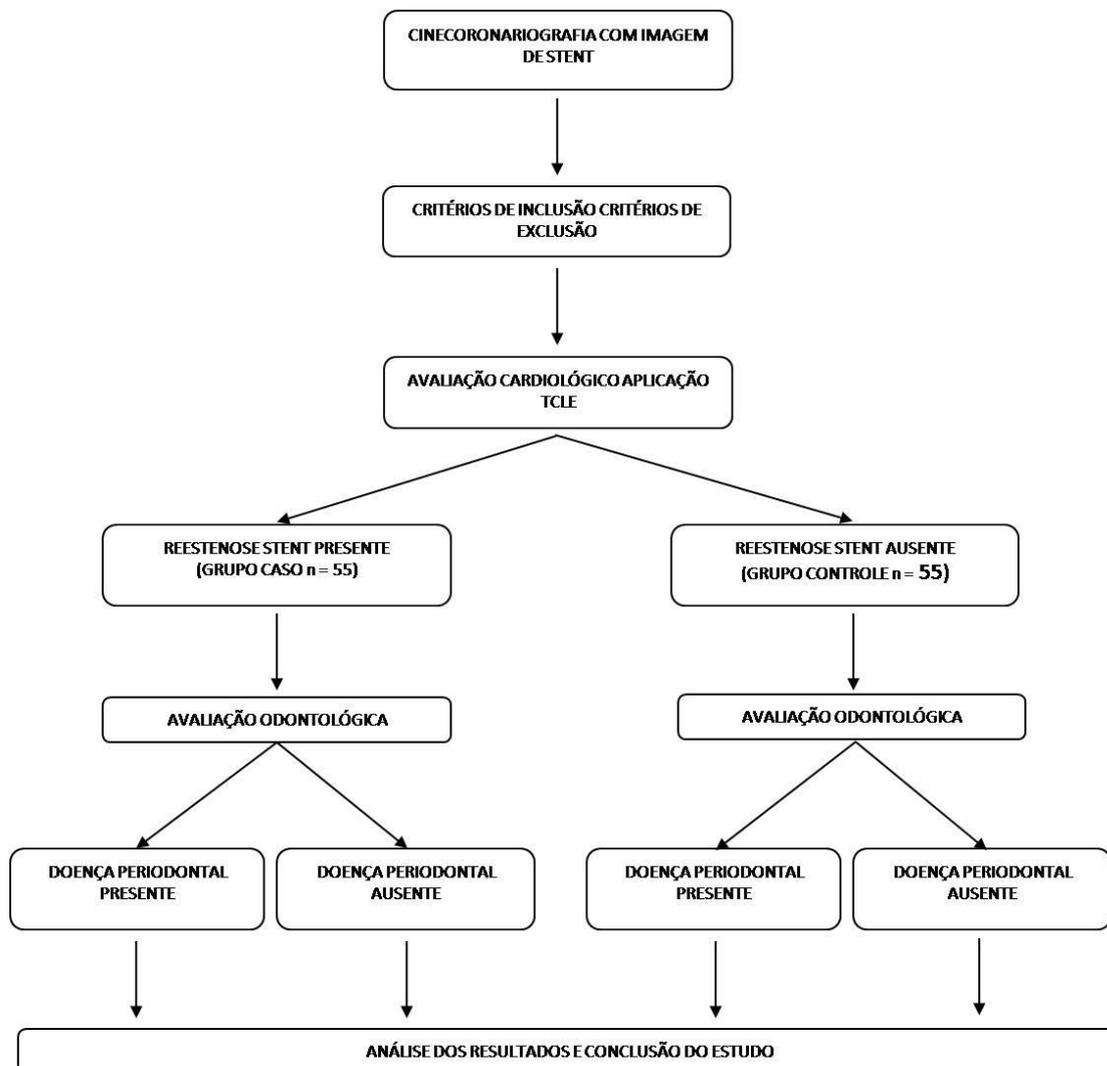
- a) Portadores de Diabetes Mellitus com Hemoglobina glicosilada > 7,0%;
- b) Implante de *stent* do tipo farmacológico;
- c) Pacientes que não consentiram com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Assim, a partir do banco de dados do Hospital Pio XII foram selecionados para a amostra do estudo pacientes de acordo com os critérios de inclusão e de não inclusão. Em seguida foram alocados em dois grupos conforme os critérios abaixo, até completar o número de participantes necessários:

Grupo Caso: Pacientes que apresentaram no exame de cinecoronariografia imagem de stent com reestenose, cujo implante do stent tenha ocorrido em até dois anos.

Grupo Controle: Pacientes que apresentaram no exame de cinecoronariografia imagem de stent sem reestenose independente do período de implante.

Figura 2 - Fluxograma do estudo



Legenda: TCLE= Termo de consentimento livre e esclarecido

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3 Cálculo da amostra

A amostra total do estudo tem como meta 110 (cento e dez) pacientes, sendo que 55 (cinquenta e cinco) pacientes serão para o grupo caso e 55 (cinquenta e cinco) pacientes para o grupo controle admitindo-se uma diferença na concentração de periodontite de 20% entre grupos, com um α de 5% para um poder de 80% do estudo proposto.

3.4 Acompanhamento dos participantes

Após a seleção da amostra e de sua divisão entre os grupos, os pacientes foram contatados por via telefônica para comparecer ao ambulatório de cardiologia do Hospital Pio XII para leitura e assinatura do termo de participação voluntário no estudo. Neste momento foi explicado a metodologia do estudo, seus objetivos, a leitura e assinatura do TCLE e coleta de dados clínicos relevantes conforme segue a ficha 1 no APÊNDICE A.

Com a consulta e a assinatura do TCLE pelo paciente ou seu representante legal, foi realizado o agendamento de todos os pacientes incluídos até o momento para avaliação odontológica no serviço de Periodontia da Universidade Estadual Paulista no Campus de São José dos Campos. Nesta consulta odontológica foram avaliados a presença ou ausência de doença periodontal, o diagnóstico e classificação da doença, a quantificação da extensão e severidade da doença e estimado o tempo de doença. Toda a avaliação periodontal foi transcrita na ficha odontológica conforme se encontra no APÊNDICE B.

3.5 Avaliação cardiovascular

Foi utilizado na triagem e seleção dos candidatos a ambos os grupos do estudo os laudos previamente realizados pelos cardiologistas intervencionistas que atuam no hospital Pio XII, mais especificamente no setor de Hemodinâmica.

Para a definição de reestenose angiográfica nos laudos de

cinecoronariografia utilizamos os critérios mais aceitos atualmente pelas sociedades de Cardiologia Intervencionistas que baseia-se em estudos de fisiologia vascular onde a partir deste grau de obstrução podemos observar comprometimento da reserva de fluxo coronariano e consiste na presença de lesão > 50% do segmento tratado com stent (dentro do stent e nos 5 mm antes e depois do mesmo) (Weintraub et al., 1993).

A reestenose foi classificada utilizando a referência do Guideline de Intervenção Coronária Percutânea publicada em 2011 pelo *American Heart Association* (Levine et al., 2011) proposto por Mehran et al. (1999) e que é atualmente a mais aceita e baseia-se na distribuição geográfica da hiperplasia da íntima em referência ao stent implantado. Esta classificação é dividida em quatro tipos de reestenose com implicação prognostica de acordo com a gravidade:

- a) Focal: Obstrução < ou = 10 mm limitado ao stent;
- b) Difusa: Obstrução > 10 mm dentro do stent;
- c) Proliferativo: Obstrução > 10 mm que se estende para o exterior da stent;
- d) Oclusiva: Lesão com oclusão total do stent.

Figura 3 - Classificação da reestenose de stent



Legenda: A classificação proposta por Mehran et al. (1999) é definida de acordo com a posição geográfica da reestenose intra stent em relação ao implante prévio do stent. Padrão I (focal) se divide em quatro subtipos A-D todas as lesões limitada até 10 mm. Padrão II (difusa) limitada ao stent porém com mais de 10mm. Padrão III (proliferativo) quando a lesão possui mais de 10 mm e se estende além do stent. Tipo IV (oclusão total) quando a lesão obstrui totalmente o lúmen do vaso no local do stent

Fonte: Elaborado pelo autor baseado em Mehran et al. (1999).

3.6 Avaliação periodontal

Os exames periodontais foram realizados em toda cavidade oral, seis sítios por dente, por um único examinador previamente calibrado (correlação intra-classe > 0,9), com o auxílio de uma sonda milimetrada e registrado em ficha clínica seguindo o molde usado na Disciplina de Periodontia do Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP – Universidade Estadual Paulista, Campus de São José dos Campos. Todos os exames odontológicos foram registrados em ficha individualizada para cada participante do estudo conforme APÊNDICE B.

O exame periodontal consistiu dos seguintes dados:

- a) Índice de Placa (IP) - (Ainamo, Bay, 1975):
- b) Índice de Sangramento (IS) - (Mühlemann, Son, 1971):
- c) Profundidade de Sondagem (PS): Medida feita, com o auxílio da sonda milimetrada, da base do sulco/bolsa, até a margem gengival.
- d) Retração Gengival (RG): a retração do tecido marginal é o deslocamento da margem gengival apical à junção cimento-esmalte.
- e) Nível de Inserção Clínica (NIC): Medida feita, com o auxílio da sonda milimetrada, da base do sulco/bolsa, até a junção cimento-esmalte.

Cada indivíduo representou uma unidade amostral. Sendo que a classificação da doença periodontal foi dada pelo maior valor de NIC encontrado. Para os cálculos estatísticos consideramos apenas a presença ou ausência de reestenose e não a sua classificação visto o número limitado da amostra no grupo caso.

3.6.1 Classificação da doença periodontal

Os critérios para classificação da doença periodontal da população estudada seguiu o índice adotado pela *American Academy of Periodontology* – Academia

Americana de Periodontia (Geurs et al., 2015). A formulação de um diagnóstico de periodontite baseia-se em múltiplos parâmetros clínicos e radiográficos porém nem todos são necessários. Em geral, um paciente é portador de doença periodontal quando um ou mais locais apresentam inflamação, com sangramento na sondagem (IS), perda de osso na radiografia e aumento da profundidade de sondagem (PS) ou perda de inserção clínica (NIC). A Tabela 1 resume as diretrizes recomendadas para determinar a gravidade da periodontite.

Se a inflamação é observada em um paciente com perda de inserção, recessão gengival e profundidades de sondagem de ≤ 3 mm, o diagnóstico deve ser de um periodonto com inflamação (gengivite).

No entanto, quando as profundidades de sondagem são > 3 mm e a inflamação está presente, o diagnóstico deve ser de periodontite e sua classificação da gravidade deve ser de acordo com os achados na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da gravidade da doença periodontal

	Leve	Moderada	Avançada
Profundidade de sondagem	3-5 mm	≥ 5 mm e ≤ 7 mm	≥ 7 mm
Sangramento na sondagem	Sim	Sim	Sim
Perda óssea na radiografia	Até 15% do comp. da raiz ou ≥ 2 mm e ≤ 3 mm	16% a 30% ou ≥ 3 mm e ≤ 5 mm	$> 30\%$ ou > 5 mm
Perda de inserção clínica	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm

Fonte: *American Academy of Periodontology* (Geurs et al., 2015).

Na classificação de 1999, as diretrizes para a diferenciação da doença localizada versus generalizada são baseadas na porcentagem de sítios afetados. Como regra geral, a extensão pode ser caracterizada como localizada se em $< 30\%$ dos sítios envolvidos e generalizada se $\geq 30\%$ dos sítios envolvidos (Lindhe et al., 1999).

3.6.2 Análise e classificação da perda óssea

Radiografias panorâmicas foram obtidas por profissional de odontologia treinado, em seguida, lidas e avaliadas por um examinador treinado. O leitor estava cego para o status de cada grupo dos participantes. A gravidade da perda óssea alveolar foi medida como uma porcentagem de perda óssea nas superfícies mesial e distal de cada dente presente usando uma régua (Schei et al., 1959). Cada superfície dentária foi atribuída escores de 1 a 4 (1, 2, 3 ou 4) correspondendo à perda óssea de 0% a 24%, 25% a 49%, 50% a 74% e 75% a 100%, respectivamente. Estas medições foram calculadas para produzir uma pontuação média de perda óssea para cada participante. Definimos um escore médio de perda óssea de ≤ 2 como perda óssea periodontal leve a moderada e > 2 como perda óssea periodontal grave. A perda óssea periodontal média $> 50\%$ corresponde a um diagnóstico de doença periodontal avançada (Engebretson et al., 2005).

3.7 Análise estatística

Os dados foram descritos por meio das médias com o desvio-padrão, mediana com os quartis ou porcentagem de acordo com as diferentes variáveis analisadas. Foi definido para este trabalho um nível de significância de 0,05 (5%), também todos os intervalos de confiança ao longo do trabalho, foram construídos com 95% de confiança estatística.

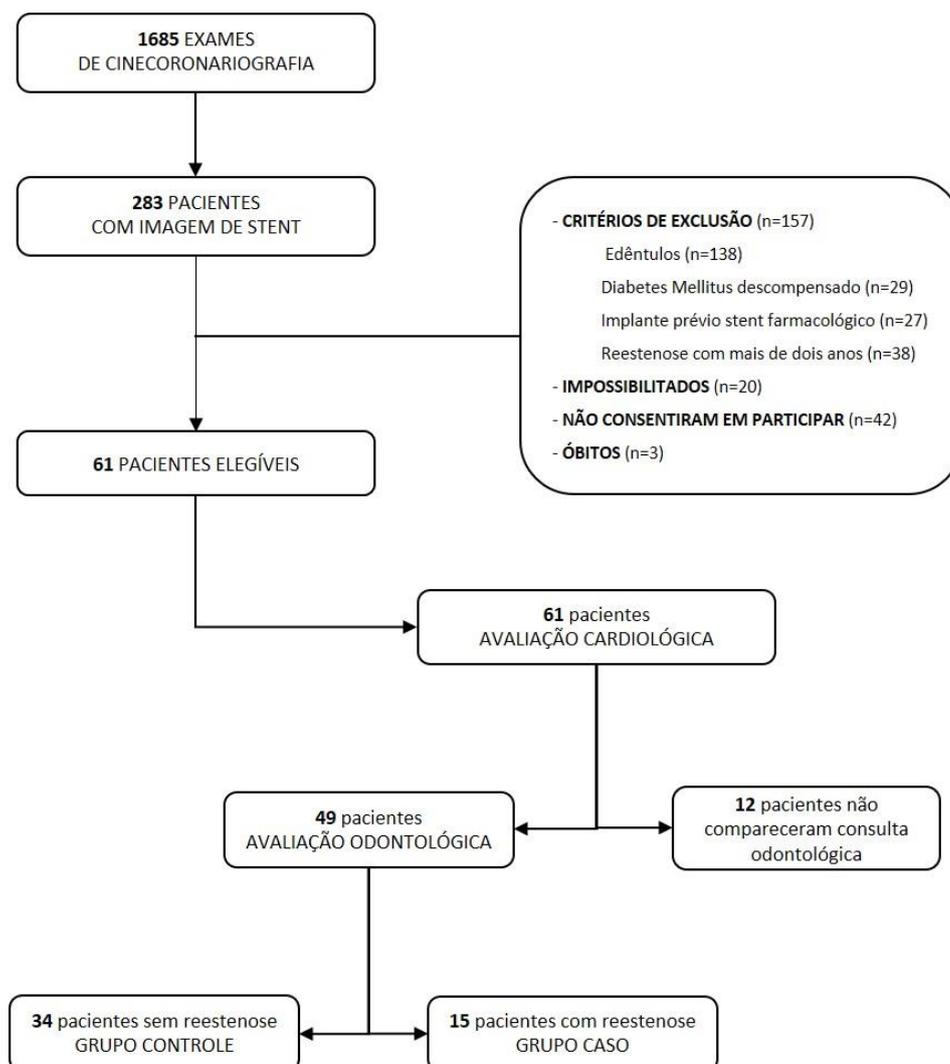
Para a comparação das variáveis quantitativas foi utilizado a média e o desvio padrão. No caso de percentuais, usou-se o teste de qui-quadrado (χ^2) nas variáveis qualitativas. Utilizamos o teste de ANOVA para comparar os grupos para a média de idade e IMC. Após a análise das variáveis qualitativas, foram analisadas a relação da reestenose com a doença periodontal, calculamos o Odds Ratio e as estatísticas descritivas de tabela de dupla entrada. Em seguida, utilizamos o teste de Igualdade de Duas Proporções para comparar os grupos de reestenose com a

distribuição do tipo de doença periodontal. Para esta análise estatística foram utilizados os softwares: SPSS V20, Minitab 16 e Excel Office 2010.

4 RESULTADO

Foram analisados 1685 exames de cinecoronariografia durante o período de 4 de janeiro de 2016 até 28 de fevereiro de 2018. Ao final da seleção 61 pacientes foram elegíveis, sendo que destes, 49 pacientes foram submetidos a avaliação odontológica e 12 (19%) pacientes não compareceram as consultas odontológicas conforme o fluxograma na figura 4.

Figura 4 – Fluxograma de todos os pacientes elegíveis no presente estudo



Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1 Análise da amostra

De um total de 283 pacientes que preenchiam os critérios de seleção, aproximadamente 55% (n=157) dos pacientes foram excluídos por apresentar ao menos um dos critérios de não seleção. O principal critério de exclusão foram os edêntulos, representando 87% (n=138) dos excluídos, os outros critérios de exclusão foram: 29 (18%) pacientes apresentavam Diabetes Mellitus descompensado (HbA1 > 7,0%), 27 (17%) pacientes apresentavam implante de stent farmacológico e 38 (24%) pacientes que apresentavam com reestenose de stent haviam implantados a endoprotese há mais de dois anos.

Na tabela 1 estão descritas as características sociodemográficas da nossa amostra separada entre o grupo caso (n=15) e o grupo controle (n=34). A média de idade do grupo caso foi de 59,1 ($\pm 8,5$) anos de idade e do grupo controle de 60,6 ($\pm 8,0$) anos de idade com $p=0,542$. Com relação ao IMC, o grupo caso apresentou uma média de 27,12 ($\pm 3,46$) e mediana de 26,1 e o grupo controle uma média de 27,91 ($\pm 3,57$) e mediana de 27,6 com $p=0,495$. Assim podemos concluir que não existe diferença média estatisticamente significativa entre os grupos para a idade e IMC. Não houve diferença estatísticas entre a maioria das variáveis clínicas analisadas com exceção da história prévia de tabagismo, onde no grupo caso foi de 64,3% (n=9) e no grupo controle de 28,1% (n=18) com $p=0,021$.

Tabela 1- Características sociodemográficas de acordo com grupo

	Grupo Controle		Grupo Caso		p-valor
N	34	69%	15	31%	
Masculino (%)	24	70%	13	86%	0,228
Idade (anos)	60,6 ($\pm 8,0$)		59,1($\pm 8,5$)		0,542
IMC (Mediana)	27,91 ($\pm 3,5$)		27,12 ($\pm 3,46$)		0,495
Hipertensão Arterial	31	96%	12	85%	0,158
Diabetes Mellitus	8	23%	5	33%	0,474

(continua)

Tabela 1- Características sociodemográficas de acordo com grupo

(conclusão)

	Grupo Controle		Grupo Caso		p-valor
Dislipidemia	27	84%	12	86%	0,907
HF DAC	16	50%	9	64%	0,371
IRC	1	3%	0	0%	0,504
Tabagista	7	22%	2	14%	0,550
Ex tabagista	9	28%	9	64%	0,021
Obesidade	9	28%	3	21%	0,634
Uso fio dental	12	37%	3	21%	0,285
Escovação dentes	30	96%	14	100%	0,497
Enxaguante bucal	6	19%	6	42%	0,099

Legenda: IMC = índice de massa corporal; HF DAC = história familiar de doença arterial coronária; IRC = insuficiência renal crônica

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2 Análise comparativa entre a doença periodontal e os grupos

A análise das variáveis qualitativas, foram analisados a relação da reestenose com a doença periodontal, calculamos o Odds Ratio e as estatísticas descritivas de tabela de dupla entrada. No grupo caso, que apresentava a reestenose de stent, haviam 86,7% (n=13) com doença periodontal e 13,3% (n=2) sem doença periodontal enquanto que no grupo controle, ou seja, sem reestenose de stent, a doença periodontal apresentou uma incidência de 76,5% (n=26) e sem doença periodontal em 23,5% (n=8) com p=0,414. Conforme observado na tabela 2 não existe correlação com significância estatística entre os grupos de reestenose e a doença periodontal. O Odds Ratio foi de 1,12 (IC 95%, 0,82 – 1,53) também sem significância estatística. Observado também na figura 5.

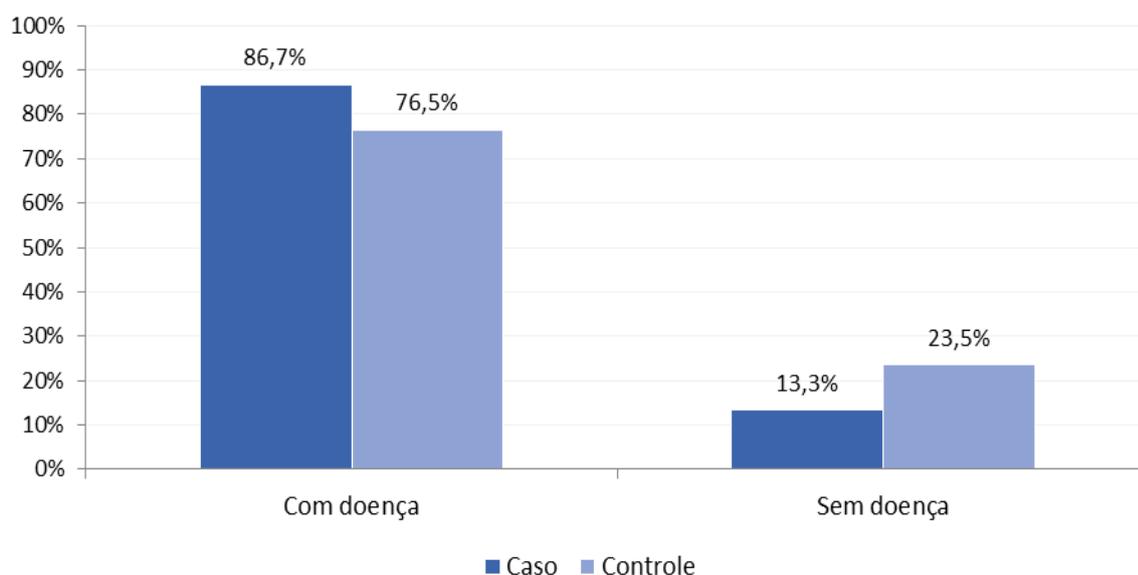
Tabela 2 - Relação de Reestenose com Doença Periodontal

	Com DP		Sem DP		p-valor	Odds Ratio
	N	%	N	%		
Com Reestenose	13	86,7%	2	13,3%	0,414	1,12 (0,82 a 1,53)
Sem Reestenose	26	76,5%	8	23,5%		

Legenda: DP = doença periodontal.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 5 - Comparação entre grupos para presença de doença periodontal



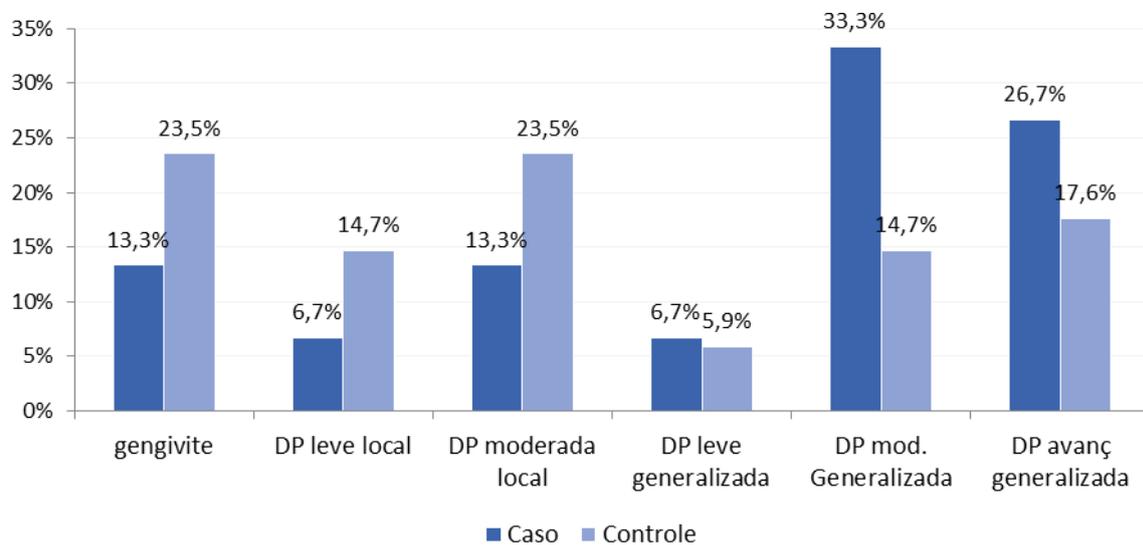
Fonte: Elaborada pelo autor.

Em seguida, avaliamos o teste de igualdade de duas proporções para comparar os grupos com a distribuição dos diferentes estágios da doença periodontal.

Houve um aumento percentual no grupo controle nas variáveis: ausência de doença periodontal 23,5% (n=8), na DP leve localizada 14,7% (n=5) e na DP moderada localizada 23,5% (n=8) em relação ao grupo com reestenose que apresentou nas mesmas variáveis, 13,3% (n=2), 6,7% (n=1) e 13,3% (n=2)

respectivamente. Apesar desta diferença não foi observado significância estatística ($p=0,414$; $p=0,429$ e $p=0,414$ respectivamente). De forma semelhante observamos um aumento na incidência de DP moderada generalizada 33,3% ($n=5$) e na DP avançada generalizada 26,7% ($n=4$) no grupo com reestenose em relação ao grupo controle; 14,7% ($n=5$) na DP moderada generalizada e 17,6% ($n=6$) porém sem significância estatística também conforme observado na figura 6.

Figura 6 – Gráfico entre os grupos com os estágios da doença periodontal



Legenda: DP = doença periodontal.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Na análise das radiografias panorâmicas quanto a perda óssea e números de dentes entre os grupos, dos 49 pacientes incluídos, 40 (81%) deles possuíam a radiografia panorâmica para análise. A média de perda óssea para ambos os grupos foram semelhantes 50,6 ($\pm 15,3$) no grupo caso e 53,0 ($\pm 16,7$) para o grupo controle sem diferenças estatísticas ($p=0,686$). Com relação ao número de dentes também não foram observados diferentes entre os grupos conforme a tabela 3.

Tabela 3 - Comparação entre os grupos quanto a perda óssea e número de dentes

		Média	Mediana	Desvio Padrão	CV	Min	Max	N	IC	P-valor
Perda Óssea	Caso	50,6	50	15,3	30%	28	74	11	9,0	0,686
	Controle	53,0	53	16,7	32%	16	85	29	6,1	
Número dentes	Caso	16,4	17	6,7	41%	6	28	11	4,0	0,503
	Controle	18,2	19	8,0	44%	5	32	29	2,9	

Legenda: DP = doença periodontal.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Por fim, realizamos a comparação dos escores de perda óssea para ambos os grupos. No grupo caso, observamos que 4 (36%) pacientes apresentavam um escore de perda óssea menor ou igual a 2 enquanto que 7 (63%) pacientes apresentavam um escore maior que 2, ou seja com mais de 50% de perda óssea na análise radiográfica. Já no grupo controle observamos que 11 (38%) dos pacientes apresentavam um escore menor ou igual a 2 e 18 (62%) dos pacientes apresentavam um escore maior que 2, conforme a tabela 4.

Tabela 4 - Relação com Escores de perda óssea pela radiografia panorâmica

	≤ 2		> 2		p-valor
	N	%	N	%	
Grupo Caso	4	36%	7	63%	0,686
Grupo Controle	11	38%	18	62%	

Legenda: DP = doença periodontal.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5 DISCUSSÃO

Sabemos que a doença periodontal é um fator de risco para doenças cardiovasculares, e que a saúde bucal possui relação íntima com desfechos cardiovasculares (Zanella et al., 2012), ambas as doenças têm fatores de risco em comum, impedindo que conclusões claras sejam formuladas. Fato é que seria impossível fazer uma análise separada para responder a esta dúvida.

Em nossa população estudada todos eram portadores de doença arterial coronária conhecida e que já haviam recebido tratamento com implante de stent do tipo convencional. Assim, justifica-se a alta prevalência de doença periodontal encontrada em nossa população do estudo confirmando os mesmos resultados encontrados em estudo prévio (Accarini, Godoy, 2005). Apesar disto o objetivo do estudo foi avaliar a correlação da doença periodontal com os desfechos de reestenose de stent após o seu implante para avaliar se a saúde bucal poderia influenciar no tratamento da doença coronária e não apenas estar relacionado a sua instabilização ou progressão da aterosclerose coronária uma vez que não existe na literatura uma resposta para esta questão.

Apesar da Diabetes Mellitus ser considerado um fator de risco que aumenta a probabilidade de reestenose, os pacientes portadores de Diabetes Mellitus controlados com Hemoglobina glicosilada (HbA1) $\leq 7,0\%$ foram incluídos no estudo porque apesar das maiores taxas de reestenose com o uso de stents convencionais neste perfil clínico de pacientes, o mesmo não se observou quando apresentavam a Diabetes Mellitus controlada com HbA1 $< 7,0\%$ (Corpus et al., 2004; Kassaian et al., 2012).

Um dos critérios de exclusão foi a presença de stents do tipo farmacológico, porque a utilização de stents do tipo farmacológico altera toda a fisiologia do fenômeno de endotelização do stent, conforme descrito na introdução, justamente por inibir o ciclo celular em diferentes etapas retardando assim o fenômeno de migração e proliferação celular (Morice et al., 2002). Apesar do benefício evidente em grandes ensaios clínicos randomizados, o uso de stent farmacológico implica em uma terapia de dupla antiagregação mais prolongada aumentando assim o risco de sangramento (Yeh et al., 2011) e aumento do custo efetividade (Amin et al., 2012).

Provavelmente pelo número de nossa amostral não ter atingido o estimado não pudemos observar uma associação estatisticamente significativa entre a doença periodontal e a incidência de reestenose de stent. No grupo caso 86,7% (n=13) dos pacientes apresentavam doença periodontal e 13,3% (n=2) sem doença periodontal enquanto que no grupo controle 76,5% (n=26) apresentavam doença periodontal e 23,5% (n=8) não apresentavam doença periodontal (p=0,414). Porém mesmo sem um valor de p significativo não podemos deixar de observar uma correlação clínica pela alta prevalência do doença periodontal em nossa amostra, e uma segunda observação clínica importante é que: Apesar de não atingir uma significância estatística o grupo controle, ou seja, nos pacientes sem reestenose, houve uma maior incidência de doença periodontal localizada seja ela leve ou moderada enquanto que a doença periodontal moderada e avançada generalizada observamos um aumento relativo na sua incidência no grupo caso, ou seja nos portadores de reestenose.

Estes dados estatísticos nos levam a um questionamento que necessita futuros estudos para tentar responder a seguinte hipótese: Teríamos não apenas a doença periodontal como um fator de risco para a reestenose dos stents implantados, visto que a população com doença coronária já possui esta característica, mas sim o seu grau de comprometimento periodontal como um fator agravante.

A contribuição deste trabalho apesar de não podemos responder se existe ou não uma correlação entre a doença periodontal e a prevalência de reestenose de stent reafirma os diversos estudos na literatura que apontam uma alta prevalência de doença periodontal em portadores de doença cardiovascular. E que nesta população a saúde bucal é muito precária pela alta incidência de edêntulos.

Assim independente dos fatores de risco já estabelecidos para doença coronária, se não continuarmos olhando para a saúde bucal como um possível fator de risco para o seu desenvolvimento, e neste nosso foco de pesquisa, para a manutenção dos resultados após implante de stent; não seremos capazes de identificar um possível fator causal para os resultados inesperados do insucesso no tratamento de pacientes onde os fatores de risco clássicos para doença reestenótica não estão presentes, implicando um problema genético ou de biologia vascular, muitas vezes de forma equivocada, e algo que ainda é pouco acessível a população

geral enquanto que uma doença extremamente prevalente passa obscuramente por vários médicos cardiologistas despercebidamente.

6 CONCLUSÃO

Dentro dos limites do presente estudo, não podemos inferir se existe uma correlação da doença periodontal com a reestenose dos stents implantados. Porém fica claro que a saúde bucal neste perfil de pacientes é altamente precária pela alta prevalência de doença periodontal, pela grande quantidade de perda dentária e perda óssea observada em ambos os grupos e a gravidade da doença periodontal em diferentes estágios sendo inclusive um dos fatores que prejudicou a obtenção da amostra a grande prevalência de edêntulos com doença coronária pré estabelecida. Futuros estudos com amostras maiores são necessários para confirmar essa hipótese.

REFERÊNCIAS*

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25(4):229–35. PubMed PMID: 1058834.

Amin AP, Spertus JA, Cohen DJ, Chhatriwalla A, Kennedy KF, Vilain K, et al. Use of Drug-Eluting Stents as a Function of Predicted Benefit. *Arch. Intern. Med*. 2012;172(15):1145–52. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3093

Accarini R, Godoy MF. Doença periodontal como potencial fator de risco para síndromes coronárias agudas. *Arq. Bras. Cardiol*. [online]. 2006;87(5):592-596.

Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Hear J*. 2007;154(5):830–7.

Carrozza JP, Kuntz RE, Levine MJ, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: Immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(2):328–37.

Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II Diabetic Patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):8–14. doi: 10.1016/j.jacc.2003.06.019.

Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol* 2013;40:S70–84.

Engbretson SP, Lamba IB, Elkind MS, Rundek T, Serman NJ, Demmer RT, et al. Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke*. 2005 Mar;36(3):561-566.

Flores MF, Montenegro MM, Furtado M V, Polanczyk CA, Rosing CK, Haas AN. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. *J Periodontol*. 2014;85(4):545–53.

Gershlick A, Brack MJ, More RS, Syndercombe-Court D, Balcon R. Angiographic restenosis after angioplasty: comparison of definitions and correlation with clinical outcome. *Coron Artery Dis*. 1993;4(1):73–81. PubMed PMID: 8269186.

Geurs N, Iacono V, Krayner J, Mealey B, Paquette D, Pearson B, et al. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2015;86(7):835–8. doi: 10.1902/jop.2015.157001.

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [atualizado 04 nov 2015; acesso em 25 jun 2017]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Gruentzig AR, King SB, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. *N Engl J Med*. 1987;316(18):1127–32. PubMed PMID: 2952877.

Holmes DR, Schwartz RS, Webster MW. Coronary restenosis: what have we learned from angiography? *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(6 Suppl B):14B–22B. PubMed PMID: 2016471.

Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Eaton KA, Eke PI, et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol*. 2015;42(5):407–12. PubMed PMID: 25808877.

Kassaian SE, Goodarzynejad H, Boroumand MA, Salarifar M, Masoudkabar F, Mohajeri-Tehrani MR, et al. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and clinical outcomes in diabetic patients following coronary artery stenting. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11(1):82.

Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation*. 1993;88(3):1310–23 PubMed PMID: 8353892.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651. PubMed PMID: 22064601.

Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung C-P, Flemmig T, et al. Consensus Report: Chronic Periodontitis. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol*. 1999;4(1):38.

Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520–44. PubMed PMID: 22514251.

Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872–8. PubMed PMID: 10545431.

Morice M-C, Serruys PW, Souza JE. A randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773–80. PubMed PMID: 12050336.

Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*. 1971;15(2):107–13. PubMed PMID: 5315729.

Nguyen CM, Kim JW, Quan VH, Nguyen BH, Tran SD. Periodontal associations in cardiovascular diseases: the latest evidence and understanding. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015;5(3):203–6. PubMed PMID: 26587382.

Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(3):616–23. PubMed PMID: 2969925.

Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(2):433–9. PubMed PMID: 1991900.

Otsuka F, Kramer MC, Woudstra P, Yahagi K, Ladich E, Finn A V, et al. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: a pathology study. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):772–82. PubMed PMID: 26058741.

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9–11. PubMed PMID: 9567963.

Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis: A final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2051–7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.909.

Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldan S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S30–50.

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* . 1986;314(8):488–500. PubMed PMID: 3511384.

Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295(7):369–77. PubMed PMID:819830

Roubin GS, King SB, Douglas JS. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. *Am J Cardiol*. 1987;60(3):39B–43B. PubMed PMID: 2956840

Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J Periodontol*. 1959;30:7–16.

Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40 Suppl 1:S51-69. PubMed PMID: 23627334.

Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation*. 1988;77(2):361–71. PubMed PMID: 2962786.

Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J.* 2000;64(1):1–12. PubMed PMID: 10651199.

Sidhu RK. Association between acute myocardial infarction and periodontitis: a review of the literature. *J Int Acad Periodontol.* 2016;18(1):23–33. PubMed PMID: 26764968.

Vedin O, Hagstrom E, Gallup D, Neely ML, Stewart R, Koenig W, et al. Periodontal disease in patients with chronic coronary heart disease: prevalence and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(6):771–8.

Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas JS, Liberman HA, Morris DC, Cohen CL, et al. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation.* 1993;87(3):831–40.

Widén C, Holmer H, Coleman M, Tudor M, Ohlsson O, Sättlin S, et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on acute coronary syndrome. *J Clin Periodontol.* 2016;43(9):713-19.

Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, Finn A V, Davis HR, Joner M, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(2):79–98.

Yeh RW, Normand SLT, Wolf RE, Jones PG, Ho KKL, Cohen DJ, et al. Predicting the restenosis benefit of drug-eluting versus bare metal stents in percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2011;124(14):1557–64.

Yokoyama S, Takano M, Yamamoto M, Inami S, Sakai S, Okamatsu K, et al. Extended follow-up by serial angioscopic observation for bare-metal stents in native coronary arteries from healing response to atherosclerotic transformation of neointima. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(3):205–12.

Zanella SM, Souza LV, Suzigan BH, Chujfi ES, Barbisan JN. Associação entre saúde bucal e doença arterial coronária aterosclerótica em pacientes submetidos a cineangiocoronariografia: estudo transversal controlado. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2012;20(2):178-83

APÊNDICE A – Ficha de avaliação cardiológica

FICHA CLÍNICA DE AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA		NÚMERO ID:	
NOME:		DATA: / /	
TELEFONE:		IDADE:	
1- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO			
Idade maior ou igual a 40 anos.		<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
Presença de pelo menos 20 dentes na cavidade oral		<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
Angioplastia coronária com stent do tipo convencional		<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
2 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO			
Portadores de Diabetes Mellitus, com ou sem uso de insulina		<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
Implante de stent do tipo farmacológico		<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
Pacientes não consente com o TCLE		<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
3 - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO E SÓCIO DEMOGRÁFICOS			
COR:	<input type="checkbox"/> BRANCO <input type="checkbox"/> PARDO <input type="checkbox"/> AMARELO <input type="checkbox"/> NEGRO	PESO:	
ESTADO CIVIL:	<input type="checkbox"/> SOLTEIRO <input type="checkbox"/> CASADO <input type="checkbox"/> DIVORCIADO <input type="checkbox"/> VIUVO	ALTURA:	
ESCOLARIDADE	<input type="checkbox"/> ANALFAB <input type="checkbox"/> 1 GRAU <input type="checkbox"/> 2 GRAU <input type="checkbox"/> SUPERIOR	IMC:	
SALÁRIO/PESSOA	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> ≥ 4		
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS E FATORES DE RISCO			
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	TABAGISMO ATUAL	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
DISLIPIDEMIA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	TABAGISTA NO PASSADO	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
HISTORIA FAMILIAR DE DAC	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	ATIVIDADE FÍSICA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
REVASC. CIRURGICA PRÉVIA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	ETILISTA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
OBESIDADE E/OU SOBREPESO	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	RENAL CRONICO:	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
NUMERO ESCOVAÇÃO DENTE/DIA	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 4	USO FIO DENTAL	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 4
USO ENXAGUANTE BUCAL	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3. <input type="checkbox"/> 4	DOENÇA PERIODONTAL	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
MEDICAMENTOS DE USO REGULAR			
BETABLOQ.?	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	IECA / BRA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
INSULINA ?	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	AAS - DOSE	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
ESTATINAS ?	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	NITRATOS	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	BLOQ. CANAL. CA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
CLOPIDOGREL / TICAGRELOR / PRASUGREL	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	HIDRALAZINA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
HIPOGLICEMINATE?	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	APRESSOLINA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
OUTROS:			
ANGIOPLASTIA CORONARIA COM IMPLANTE STENT CONVENCIONAL			DATA: / /
VASO – TAMANHO STENT			
DADOS DA CINECORONARIOGRAFIA			DATA: / /
<input type="checkbox"/> SEM LESÃO <input type="checkbox"/> UNIARTERIAL <input type="checkbox"/> BIARTERIAL <input type="checkbox"/> TRIARTERIAL <input type="checkbox"/> LESÃO TCE			
AUSÊNCIA DE REESTENOSE	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	REESTENOSE PROLIFERATIVA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
REESTENOSE FOCAL	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	REESTENOSE OCLUSIVA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
REESTENOSE DIFUSA	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
ALOCUÇÃO DO GRUPO	<input type="checkbox"/> GRUPO CASO		<input type="checkbox"/> GRUPO CONTROLE

APÊNDICE B - Ficha odontológica



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
 Campus de São José dos Campos
 Instituto de Ciência e Tecnologia

NOME DO PACIENTE:

DATA DO EXAME:/...../.....

DIAGNÓSTICO:

EXAME CLÍNICO

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
PS	<input type="checkbox"/>															
RG	<input type="checkbox"/>															
NIC	<input type="checkbox"/>															
MOB	<input type="checkbox"/>															
FURCA	<input type="checkbox"/>															
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
PS	<input type="checkbox"/>															
RG	<input type="checkbox"/>															
NIC	<input type="checkbox"/>															
MOB	<input type="checkbox"/>															
FURCA	<input type="checkbox"/>															

LINHA MÉDIA

ÍNDICE GENGIVAL

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	<input type="checkbox"/>															
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
	<input type="checkbox"/>															

...../...../..... IG:.....

ÍNDICE DE PLACA

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	<input type="checkbox"/>															
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
	<input type="checkbox"/>															

...../...../..... IP:.....

PS: profundidade de sondagem RG: recessão gengival NIC: nível de inserção clínica MOB: mobilidade

APÊNDICE C — Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação da associação entre a presença de Doença Periodontal e eventos de Reestenose de Stent Convencional. Estudo Caso Controle.

O(A) Senhor(a) esta sendo convidado a participar de uma pesquisa pois foi submetido ao implante de uma prótese (stent). Este procedimento foi necessário para melhorar o fluxo de sangue que passa pelas suas artérias coronárias, que são as responsáveis por levar o sangue ao seu coração. Este stent implantado pode sofrer alterações ao longo do tempo, podendo evoluir com uma nova diminuição do calibre do vaso na região onde foi implantado, fenômeno conhecido como reestenose de stent.

Estamos desenvolvendo um estudo para tentar identificar se a infecção na gengiva e na cavidade bucal chamada de doença periodontal está influenciando no aumento de casos de reestenose de stent. A doença periodontal é uma doença que afeta desde a gengiva até o osso que envolve e suporta o seu dente. Este diagnóstico depende da avaliação especializada de um profissional cirurgião-dentista para que possa examinar a sua boca.

Quais são os objetivos e procedimentos deste estudo? O objetivo do estudo será **verificar se a doença periodontal é um fator de risco para desenvolvimento de reestenose do stent**. Nesse estudo o senhor(a) será convidado(a) a comparecer no serviço de periodontia da UNESP onde será realizado o exame da cavidade oral por um profissional cirurgião-dentista afim de avaliar a presença de doença periodontal. Caso o participante apresente doença periodontal, será oferecido tratamento especializado e gratuito pela equipe de periodontia da UNESP.

Quais são os riscos e os benefícios deste estudo? O(A) senhor(a) será submetido a uma avaliação da cavidade bucal, qualquer plano de tratamento ou procedimento possui riscos próprios do tratamento clínico que inclui desconforto da manipulação dentária, pequeno sangramento e alergia a algum produto utilizado durante a avaliação da cavidade bucal. Caso tenha a necessidade de um tratamento odontológico o (a) senhor (a) poderá optar em realizar o tratamento ou não. O tratamento da gengiva é realizado a partir da raspagem dentária através do uso de instrumentos manuais. O procedimento poderá ser realizada com anestesia local, que pode acarretar alguns riscos como: desconforto, inchaço, hematoma, reações alérgicas, dormência dos lábios, língua, gengiva e bochecha, não sendo possível precisar o exato retorno da sensibilidade normal (mas que geralmente cessa após 03 horas). E durante o tratamento odontológico o procedimento podem envolver os seguintes riscos: sensibilidade dentária, exposição da raiz dentária, aumento do espaço entre os dentes desconforto pós-raspagem, sangramento, injúrias aos dentes vizinhos ou próteses, infecção pós-operatórias que poderá exigir tratamento adicional, lesões de comissuras labiais (canto da boca) que podem resultar em rachaduras pelo tempo de abertura bucal durante o procedimento, restrição de abertura bucal por alguns dias, (que pode ocorrer devido ao inchaço e inflamação muscular), e em outras situações por estresse das articulações temporomandibulares .

O benefício direto após a conclusão deste estudo, se confirmado esta associação entre a doença periodontal com o aumento na incidência de casos de reestenose de stent, será uma mudança na prática clínica com a necessidade de avaliar a cavidade bucal antes de um procedimento de implante de stent do tipo convencional, oferecendo mais qualidade assistencial

com melhores resultados a longo prazo após o implante de um stent, beneficiando não somente o(a) senhor(a), ou seu(sua) familiar, como também a população brasileira.

Serei compensado por danos relacionados ao estudo? Será dado tratamento médico e odontológico necessário, caso ocorra eventuais danos, mencionados ou não neste termo, decorrentes do estudo.

Quais são minhas responsabilidades? O senhor deverá comparecer na data e hora agendada a consulta cardiológica onde será solicitado a fornecer informações do seu estado de saúde e o comparecimento no serviço de periodontia da Universidade Estadual Paulista para uma avaliação da sua cavidade bucal após a sua admissão no estudo com data e hora agendada. A sua participação, ou de ou seu(sua) familiar, é voluntária e é garantido o seu direito de não aceitar participar (ou recusar que seu familiar participe) ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou consequência pela sua decisão.

Serei reembolsado por algum custo decorrente de minha participação? Não, a sua participação neste estudo é voluntária.

Minhas informações são confidenciais? Sim, as informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Qual é o número de participantes no estudo e qual é a duração de minha participação? Esperamos um número mínimo de 150 participantes neste estudo. A duração prevista de sua participação é até completarmos o número estabelecido.

Contatos dos pesquisadores responsáveis pelo estudo:

Dr. Raphael Kazuo Osugue, Avenida Nove de Julho, 95, Sala 13, telefone (12) 3797-9928

Informações sobre o Comitê de Ética em Pesquisa e contato:

O CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) é um órgão que tem por objetivo proteger o bem-estar dos indivíduos pesquisados. Se você tiver dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do ICT-UNESP, Av. Francisco José Longo, 777 – São Dimas – CEP: 12.245-000 – São José dos Campos – SP ou pelo telefone: (12) 3947-9028, e-mail: ceph@fosic.unesp.br.

Declaro que fui informado(a) dos objetivos do estudo acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar (ou de que meu familiar participe) se assim o desejar e que estou recebendo uma via deste TCLE.

Nome do Participante/Representante Legal

RG

Assinatura do Participante/Representante legal

_____, ____/____/____
Local

Data

Assinatura do Pesquisador Responsável

APÊNDICE D — Termo de Aprovação do CEP

UNESP - INSTITUTO DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA -
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE DOENÇA PERIODONTAL E EVENTOS DE REESTENOSE DE STENT CONVENCIONAL: Estudo Caso Controle

Pesquisador: RAPHAEL KAZUO OSUGUE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60607916.9.0000.0077

Instituição Proponente: Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Segue anexo o relatório do primeiro semestre do estudo.

Data do Envio: 22/03/2017

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.022.394

Apresentação da Notificação:

Notificação referente ao estudo que está avaliando uma possível associação entre a doença periodontal com a reestenose de stent convencional.

Objetivo da Notificação:

O objetivo da notificação é apresentar um relatório científico parcial da pesquisa, e notificar a alteração de um critério de inclusão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

N/D

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

A pesquisador notifica a adequação do critério de inclusão e não inclusão, referente a quantidade

Endereço: Av. Engº Francisco José Longo 777

Bairro: Jardim São Dimas

CEP: 12.245-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DOS CAMPOS

Telefone: (12)3947-9078

Fax: (12)3947-9010

E-mail: ceph@fosjc.unesp.br

UNESP - INSTITUTO DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA -
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS



Continuação do Parecer: 2.022.394

mínima de dentes necessários. Fica estabelecido, segundo a notificação, que serão incluídos na pesquisa pacientes que possuam dentes naturais independente da quantidade mínima pré estabelecida anteriormente.

Segundo notificação, a pesquisa está seguindo o cronograma de realização proposto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

N/D

Recomendações:

N/D

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

N/D

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado acata o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	RELATORIO_CEP_FOLHA_3.pdf	22/03/2017 10:50:13	RAPHAEL KAZUO OSUGUE	Aceito
Envio de Relatório Parcial	RELATORIO_CEP_FOLHA_2.pdf	22/03/2017 10:50:22	RAPHAEL KAZUO OSUGUE	Aceito
Envio de Relatório Parcial	RELATORIO_CEP_FOLHA_1.pdf	22/03/2017 10:50:43	RAPHAEL KAZUO OSUGUE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE DOS CAMPOS, 19 de Abril de 2017

Assinado por:
Denise Nicodemo
(Coordenador)

Endereço: Av. Engº Francisco José Longo 777
Bairro: Jardim São Dimas **CEP:** 12.245-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DOS CAMPOS
Telefone: (12)3947-9078 **Fax:** (12)3947-9010 **E-mail:** ceph@fosjc.unesp.br