

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CAMPUS DE ARARAQUARA**

**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM  
INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE**

**RENATA SQUARIZ BROTTTO**

*Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para  
obtenção do título de Mestre em Análises Clínicas, área de  
Bioquímica Clínica.*

**Orientadora:      Profa.   Dra.   Maria   Teresa  
Pepato**

**ARARAQUARA – SP**

**2007**

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Profa. Dra. Maria Teresa Pepato

Depto. de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Câmpus de Araraquara - UNESP

---

Profa. Dra. Nair Honda Kawashita

Depto. de Química da Univesidade Federal do Mato Grosso

---

Prof. Dr. Luis Carlos Spolidório

Depto. de Fisiologia e Patologia - Faculdade de Odontologia  
Câmpus de Araraquara - UNESP

---

## DEDICATÓRIA

*`A minha família, meus pais,  
**Rubens Squariz e Benedita Squariz,**  
pois sonhei, acreditei , vivi e não tive vergonha de ser feliz.*

*Ao meu esposo e filhos,  
**Pedro, Carolina, Pedrinho e Leonardo,**  
pois eu vi a beleza de ser um eterno aprendiz.*

## AGRADECIMENTOS

A minha orientadora **Profa. Dra. Maria Teresa Pepato**, inicialmente pela oportunidade, pelos ensinamentos, pela disponibilidade e finalmente por realizar sua função com tanta dedicação e seriedade. Obrigada!

Aos **Profs. Dra. Regina Célia Vendramini, Dr. Iguatemi Lourenço Brunetti, Dra. Adriana Pelegrino Pinho Ramos**, que muito colaboraram para a execução deste projeto.

A **Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiéríci Marcantonio**, que colaborou para a execução e desenvolvimento das atividades práticas na Clínica de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara e aos **Profs. Drs. Elcio Marcantonio Junior, Carlos Rossa Junior, José Eduardo Sampaio e Silvana Regina Perez Orrico**, que foram muito atenciosos.

Ao **Coordenador** e todos os **professores** do Curso de Pós-graduação da área de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara que contribuíram para a nossa formação.

A todos os **funcionários** da área de Análises Clínicas, pela seriedade e dedicação ao trabalho. Especialmente ao **Marcos Dangona** pela colaboração durante a parte experimental do projeto.

As funcionárias da Secretaria de Pós-graduação: **Cláudia Molina, Sônia Ornellas e Laura Rosim**, pelo pronto atendimento às nossas dúvidas e solicitações.

Aos **funcionários** das Bibliotecas da **FCFAR** e da **FOAR**, especialmente à **Irani** que tanto se dedica às correções das referências bibliográficas.

`A **FUNDUNESP** e ao **PADC/FCF/UNESP**, pelo auxílio financeiro que possibilitou a aquisição do material necessário para a realização deste estudo.

`A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho e não foram citados, estejam certos de que não foram esquecidos, pois me senti muito acolhida sempre que busquei ajuda. Meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

A periodontite (P) e a doença cardiovascular (DCV) são processos crônicos bastante freqüentes na população adulta. Tanto o mecanismo aterosclerótico envolvido na DCV como a P podem possuir como fator etiológico agentes infecciosos. Ainda não há um consenso sobre a associação entre a P e a DCV. Assim investigamos tal associação através de fatores de risco cardiovascular tradicionais (FRT) e não tradicionais (FRNT). Para tanto, indivíduos de ambos os sexos, não fumantes e aparentemente saudáveis constituíram um grupo com periodontite crônica generalizada (n=30), na faixa etária de  $46 \pm 6$  anos de idade e o grupo sem P (n=30) com idade média de  $43 \pm 5$  anos. A P foi bem caracterizada, pois se observou diferença significativa entre os grupos para os parâmetros: profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, sangramento à sondagem, índice de placa visível e índice de extensão e severidade, sendo obtido valores maiores para o grupo com P. Dentre os FRT, avaliamos as pressões arteriais, o índices de massa corpórea, triglicérides, colesterol total (CT) e lipoproteínas, os índices de risco coronariano: escore de risco de Framingham e as proporções de CT/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol. Como FRNT analisamos o índice cintura/quadril, a circunferência abdominal, a proteína C reativa e a microalbuminúria. Investigamos também a função renal (FR) de ambos os grupos através dos compostos nitrogenados não protéicos séricos e urinários, da filtração glomerular renal e pela proporção albumina/creatinina. As análises estatísticas foram aplicadas em relação ao controle e ao intervalo de referência e revelaram um quadro de pré-hipertensão sistólica e diastólica, além do que ambas as pressões arteriais foram

significativamente associadas à P ( $p=0,005$ ). Em relação aos demais FRT, FRNT e de FR não encontramos nenhuma outra associação. Desta forma, considerando a associação da P com as pressões arteriais não podemos descartar a possibilidade da P moderada estar relacionada aos eventos primordiais da DCV, porém não suficiente para causar alterações da maioria dos parâmetros bioquímicos avaliados nesta investigação.

## ABSTRACT

Periodontitis (P) and cardiovascular disease (CVD) are chronic diseases prevalent in the adult population. Several infectious microorganisms are known to be etiological factors in both the atherosclerotic process involved in CVD and P. There is still a lack of consensus regarding whether P and CVD are associated. Hence, we investigated this association, by assessing both traditional (TRF) and non-traditional (NTRF) cardiovascular risk factors. The experimental group (n=30) were non-smoking adults of both sexes apparently in good general health, with generalized chronic periodontitis, aged  $46 \pm 6$  years, the control group (n=30) being similar but without P, aged  $43 \pm 5$  years. The P symptoms were well-defined, with significantly higher values of the following variables in the first group: probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BP), plaque assessment index (PAI) and extent and severity index (ESI). The TRF used were blood pressure, body mass index, serum triglycerides, total cholesterol (TC) and lipoproteins and the coronary risk indices: Framingham cardiovascular risk score and TC/HDL-C and LDL-C/HDL-C ratios. The NTRF analyzed were the waist/hip ratio and waist circumference, serum C-reactive protein and microalbuminuria. We also evaluated the kidney function (KF) in each group by analyzing the levels of non-protein nitrogen compounds in blood serum and urine, renal glomerular filtration rate and the albumin/creatinine ratio in the urine. Statistical tests were used to compare the experimental group with the control group and with the reference intervals, revealing diastolic and systolic pre-hypertension in the experimental group, both of which were correlated with P ( $p=0.005$ ). Regarding all other TRF and NTRF, we observed no further correlation

with any of the variables investigated. Hence, in view of the association between P and blood pressure, we cannot ignore the possibility that moderate P is associated with the first signs of CVD, but is not sufficiently severe to cause changes in many of the biochemical variables measured in this investigation.

## SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| SUMÁRIO.....                                                       | 10 |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                                         | 13 |
| ÍNDICE DE TABELAS.....                                             | 15 |
| ÍNDICE DE FIGURAS.....                                             | 17 |
| 1. INTRODUÇÃO.....                                                 | 18 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA.....                                      | 21 |
| 2.1. DOENÇA PERIODONTAL (DP).....                                  | 22 |
| 2.1.1. HISTÓRICO.....                                              | 22 |
| 2.1.2. DEFINIÇÃO.....                                              | 23 |
| 2.1.3. ETIOLOGIA.....                                              | 23 |
| 2.2. PERIODONTITE E COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS.....                   | 27 |
| 2.2.1. ATROSCLEROSE E PERIODONTITE.....                            | 27 |
| 2.2.2. DOENÇA CARDIOVASCULAR (DCV) E PERIODONTITE.....             | 31 |
| 2.2.3. DOENÇA RENAL (DR) E PERIODONTITE.....                       | 33 |
| 2.2.4. HIPERTENSÃO (HP) E PERIODONTITE.....                        | 36 |
| 2.3. MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR.....                       | 41 |
| 2.3.1. MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NÃO<br>TRADICIONAIS..... | 42 |
| 2.3.1.1. PROTEÍNA C REATIVA (PCR).....                             | 42 |
| 2.3.1.2. MICROALBUMINÚRIA (Ma).....                                | 46 |
| 2.3.2. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR TRADICIONAIS E              |    |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| PERIODONTITE.....                                                                | 50 |
| 3. OBJETIVOS.....                                                                | 54 |
| 3.1. OBJETIVOS GERAIS.....                                                       | 55 |
| 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                                                  | 55 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS.....                                                      | 56 |
| 4.1. LOCAL E ÉPOCA DO ESTUDO.....                                                | 57 |
| 4.2. CLASSIFICAÇÃO DOS GRUPOS.....                                               | 57 |
| 4.2.1. CRITÉRIO DE SELEÇÃO PARA AMBOS OS GRUPOS.....                             | 57 |
| 4.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O GRUPO EXPERIMENTAL.....                      | 58 |
| 4.2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O GRUPO CONTROLE.....                          | 58 |
| 4.2.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA AMBOS OS GRUPOS.....                           | 59 |
| 4.3. MÉTODOS.....                                                                | 59 |
| 4.3.1. EXAME CLÍNICO DE DIAGNÓSTICO PERIODONTAL .....                            | 59 |
| 4.3.1.1.ÍNDICE DE EXTENSÃO E SEVERIDADE (IES) DA DOENÇA<br>PERIODONTAL (DP)..... | 60 |
| 4.3.2. DADOS ANTROPOMÉTRICOS.....                                                | 61 |
| 4.3.2.1. DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC).....                     | 61 |
| 4.3.2.2. DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE CINTURA / QUADRIL (IC/Q).....                    | 62 |
| 4.3.2.3. DETERMINAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (CA).....                      | 62 |
| 4.3.3. DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL (PA).....                                | 63 |
| 4.3.4. PARÂMETROS LABORATORIAIS.....                                             | 63 |
| 4.3.4.1. COLETA DOS MATERIAIS BIOLÓGICOS.....                                    | 63 |
| 4.3.4.2. PROCESSAMENTO DOS MATERIAIS BIOLÓGICOS.....                             | 64 |
| 4.3.4.3. DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS.....                                          | 64 |
| 4.3.4.3.1. TRIGLICERÍDES (TG).....                                               | 65 |

|                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.4.3.2. COLESTEROL TOTAL (CT).....                                                          | 66  |
| 4.3.4.3.3. HDL-COLESTEROL.....                                                                 | 66  |
| 4.3.4.3.4. VLDL-COLESTEROL.....                                                                | 67  |
| 4.3.4.3.5. LDL-COLESTEROL.....                                                                 | 67  |
| 4.3.4.3.6. ESCORES DE RISCO DE FRAMINGHAM (ERF).....                                           | 68  |
| 4.3.4.3.7. PROPORÇÕES COLESTEROL TOTAL/ HDL-COLESTEROL E<br>LDL-COLESTEROL/HDL-COLESTEROL..... | 70  |
| 4.3.4.3.8. ALBUMINA SÉRICA.....                                                                | 70  |
| 4.3.4.3.9. PROTEÍNA C REATIVA DE ALTA SENSIBILIDADE (PCR).....                                 | 71  |
| 4.3.4.3.10. MICROALBUMINÚRIA DE ALTA SENSIBILIDADE (Ma).....                                   | 71  |
| 4.3.4.3.11. URÉIA.....                                                                         | 72  |
| 4.3.4.3.12. ÁCIDO ÚRICO.....                                                                   | 73  |
| 4.3.4.3.13. CREATININA.....                                                                    | 73  |
| 4.3.4.3.14. FILTRAÇÃO GLOMERULAR RENAL (FGR).....                                              | 74  |
| I - CLEARANCE DE CREATININA (CLCreat).....                                                     | 74  |
| II – EQUAÇÃO ABREVIADA DO ESTUDO DA “MODIFICATION OF DIET<br>IN RENAL DISEASE” (MDRD2).....    | 75  |
| 4.3.4.3.15. PROPORÇÃO DE ALBUMINA/CREATININA (Alb/Creat ) .....                                | 75  |
| 4.3.5. METODOLOGIA ESTATÍSTICA.....                                                            | 76  |
| 5. RESULTADOS.....                                                                             | 77  |
| 6. DISCUSSÃO.....                                                                              | 94  |
| 7. CONCLUSÕES.....                                                                             | 114 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                                             | 116 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|           |                                                                            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------|
| Alb/Cret: | Albumina/Creatinina                                                        |
| CA:       | Circunferência Abdominal                                                   |
| CLCreat : | Clearance de Creatinina                                                    |
| CT :      | Colesterol Total                                                           |
| DCV:      | Doença Cardiovascular                                                      |
| DP:       | Doença Periodontal                                                         |
| DR:       | Doença Renal                                                               |
| DRC:      | Doença Renal Crônica                                                       |
| ERF:      | Escore de Risco de Framingham                                              |
| FGR:      | Filtração Glomerular Renal                                                 |
| FR:       | Função Renal                                                               |
| FRT:      | Fator de risco tradicional                                                 |
| FRNT:     | Fator de risco não tradicional                                             |
| LDL:      | Low Density Lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)                  |
| LDLox:    | oxidized Low Density Lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade oxidada) |
| LPS:      | Lipopolissacarídeo                                                         |
| HAS:      | Hipertensão Arterial Sistêmica                                             |
| HDL:      | High Density Lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)                  |
| HP:       | Hipertensão                                                                |
| IL:       | Interleucina                                                               |

|                 |                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| IAM:            | Infarto Agudo do Miocárdio                                           |
| IES:            | Índice de Extensão e Severidade                                      |
| IM:             | Infarto do Miocárdio                                                 |
| IMC:            | Índice de Massa Corpórea                                             |
| IPV:            | Índice de Placa Visível                                              |
| IR:             | Insuficiência Renal                                                  |
| Ma:             | Microalbuminúria                                                     |
| MDRD:           | Modification of Diet in Renal Disease                                |
| NIC:            | Nível de Inserção Clínica                                            |
| P:              | Periodontite                                                         |
| PA:             | Pressão Arterial                                                     |
| PAD:            | Pressão Arterial Diastólica                                          |
| PAS:            | Pressão Arterial Sistólica                                           |
| GCP:            | Grupo Com Periodontite                                               |
| PCR:            | Proteína C Reativa                                                   |
| PS:             | Profundidade de Sondagem                                             |
| GSP:            | Grupo Sem Periodontite                                               |
| SS:             | Sangramento à Sondagem                                               |
| TG:             | Triglicerídes                                                        |
| TNF- $\alpha$ : | Fator de Necrose Tumoral – $\alpha$                                  |
| VLDL:           | Very Low Density Lipoprotein (lipoproteína de muito baixa densidade) |

## ÍNDICE DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1: Gênero e Faixa Etária dos Indivíduos Sem e Com Periodontite.....                                                                                                                                            | 78 |
| Tabela 2: Parâmetros Avaliados pelo Exame Clínico de Diagnóstico Periodontal dos Indivíduos Sem e Com Periodontite.....                                                                                               | 80 |
| Tabela 3: Índice de Extensão e Severidade (IES) da Periodontite quanto aos Parâmetros Avaliados pelo Exame Clínico de Diagnóstico Periodontal dos Indivíduos Sem e Com Periodontite.....                              | 81 |
| Tabela 4: Parâmetros Antropométricos e Pressões Arteriais dos Indivíduos Sem e Com Periodontite.....                                                                                                                  | 82 |
| Tabela 5: Frequência e Percentual dos Indivíduos Sem e Com Periodontite em Relação à Classificação e seus respectivos Intervalos de Valores de Referência de Parâmetros Antropométricos e das Pressões Arteriais..... | 84 |
| Tabela 6: Níveis Séricos de Triglicérides, Colesterol Total, Lipoproteínas e de proporções do Colesterol Total / HDL-colesterol e do LDL-colesterol / HDL-colesterol dos Indivíduos Sem e Com Periodontite.....       | 85 |
| Tabela 7: Frequência e Percentual dos Indivíduos Sem e Com Periodontite dos Parâmetros Lipídicos Séricos em Função dos Respetivos Intervalos de Valores de Referência.....                                            | 86 |
| Tabela 8: Frequência, Percentual e Classificação do Risco Coronariano dos Indivíduos Sem e Com Periodontite quanto às Proporções de                                                                                   |    |

|                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CT/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol e Escore de Risco de Framingham.....                                                                                                                                | 88 |
| Tabela 9: Parâmetros Séricos e Urinários de Avaliação de Função Renal dos Indivíduos Sem e Com Periodontite.....                                                                                                      | 89 |
| Tabela 10: Frequência e Percentual de Parâmetros Bioquímicos Séricos e Urinários Relacionados à Função Renal dos Indivíduos Sem e Com Periodontite em Função dos Respectivos Intervalos de Valores de Referência..... | 90 |
| Tabela 11: Níveis de Proteína C Reativa Sérica e Microalbuminúria dos Indivíduos Sem e Com Periodontite.....                                                                                                          | 91 |
| Tabela 12: Frequência e Percentual de Determinações de Proteína C Reativa Sérica e Microalbuminúria dos Indivíduos Sem e Com Periodontite em Função dos Respectivos Intervalos de Valores de Referência.....          | 92 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Diagrama de Dispersão da Correlação entre Microalbuminúria (Ma) e Proteína C Reativa (PCR).....          | 92 |
| Figura 2: Diagrama de Dispersão da Correlação entre Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Microalbuminúria (Ma)..... | 93 |
| Figura 3: Diagrama de Dispersão da Correlação entre Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Microalbuminúria (Ma).....  | 93 |

## **1. INTRODUÇÃO**

Tanto nos Estados Unidos (AHA, 2005) como no Brasil (MALTA et al, 2006), a doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte e incapacitação.

As doenças vasculares que evoluem a partir do mecanismo da aterosclerose, geralmente se manifestam na idade adulta como a doença cardíaca coronariana, as doenças cerebrovasculares e a doença vascular periférica. Nos últimos 10 anos, países desenvolvidos intensificaram suas ações preventivas sobre os fatores de risco modificáveis para aterosclerose, porém estas não apresentaram eficiência satisfatória (PAQUETTE, 2004). A partir desta constatação, pesquisadores passaram a estudar a associação da DCV e agentes infecciosos (O'CONNOR et al., 2001). Segundo Fong (2000), as doenças infecciosas podem ter ação direta ou intensificar o efeito de outros fatores de risco associados à DCV.

Conforme dados epidemiológicos, a periodontite (P) é de alta prevalência, afetando mais da metade dos adultos nos Estados Unidos (ALBANDAR et al., 1999). Mais preocupante torna-se o quadro, uma vez que a mesma tem se associado como possível fator de risco da DCV (BECK et al., 2000). A P é uma doença infecciosa crônica e afeta uma área de 8 a 20 cm<sup>2</sup> da cavidade bucal onde freqüentemente surge lesão ulcerada no epitélio juncional do dente e fatores de virulência bacteriana como proteases, toxinas e lipopolissacarídeos (LPS) presentes na superfície da membrana externa da *Porphyromonas gingivalis* podem facilmente atravessar este epitélio e entrar na circulação sistêmica (HUJOEL et al., 2001). Estudos experimentais em camundongos demonstraram o envolvimento de periodontopatógenos como *Porphyromonas. gingivalis*, acelerando o desenvolvimento da aterosclerose, tanto

pela inoculação da bactéria pela via intravenosa como pela via oral (LI et al., 2002; LALLA et al., 2003).

A associação entre a P e a DCV tem sido investigada através de vários fatores de risco tradicionais (FRT) e não tradicionais (FRNT), porém ainda não há dados suficientes para confirmar ou não estas associações, havendo, portanto conclusões divergentes (SHLOSSMAN et al., 1990; DESTEFANO et al., 1993; HUJOEL et al., 2000; LÖSCHE et al., 2000; LOOS et al., 2000; SLADE et al., 2000; KATZ et al., 2001; HUJOEL et al., 2001; TUOMINEN et al., 2003; D'AIUTO et al., 2004b; MERCANOGLU et al., 2004; FRANEK et al., 2005; SAREMI et al., 2005; LEIVADAROS et al., 2005; BRIGGS et al., 2006; ELTER et al., 2006; JOSHIPURA e RITCHIE, 2006; TAYLOR et al., 2006; TONETTI et al., 2007). Além disso, vários autores apresentaram dúvidas sobre a contribuição destes marcadores no estudo da P e o risco cardiovascular que o indivíduo pode estar sendo exposto (GLURICH et al, 2002; HUJOEL, 2002).

Neste presente trabalho buscamos acrescentar dados para enriquecer a literatura e assim contribuir para a avaliação do risco cardiovascular em indivíduos com P.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

## **2.1. DOENÇA PERIODONTAL (DP)**

A doença periodontal (DP) pode afetar a gengiva, que é a estrutura de proteção do dente, levando a uma condição patológica conhecida como gengivite, a qual pode ser reversível. A periodontite (P), outra forma de ocorrência da DP, afeta as estruturas de suporte do dente causando reabsorção do osso alveolar, destruição do ligamento periodontal, formação de bolsa periodontal e conseqüentemente perda de inserção dentária (MACHTEI et al., 1992; NISENGARD e NEWMAN, 1994; SCHLEGEL-BREGENZER et al., 1998; LINDLHE, 1999; KINANE, 2001; RAGGHianti et al., 2004). As bolsas periodontais são espaços subgengivais aumentados pelo acúmulo bacteriano e pela inflamação gengival apresentando microulcerações no epitélio da bolsa (LOESCHE, 1997).

### **2.1.1. HISTÓRICO**

Evidências da periodontite (P) foram observadas nas arcadas dentárias de corpos embalsamados há 4.000 anos atrás, no Egito, demonstrando que a P acomete a espécie humana há muito tempo (CUNHA e CIDADE, 2002) e ainda ocorre em populações do mundo todo. A prevalência da P generalizada e severa varia de 5% a 20% e a maioria dos adultos apresentam uma classificação de grau leve a moderado, podendo variar conforme os critérios usados na definição da P (AAP, 2005).

### **2.1.2. DEFINIÇÃO**

A periodontite crônica é reconhecida como a forma mais comum da DP e definida pela American Academy of Periodontology como uma doença infecciosa cuja inflamação afeta os tecidos de suporte dos dentes, ocorrendo perda progressiva do nível de inserção óssea, caracterizada pela formação de bolsa periodontal e/ou recessão da gengiva (AAP, 1999). Assim uma nova classificação baseada no paradigma infecção/resposta do hospedeiro foi proposta em 1999, porém apesar do enorme avanço nos conhecimentos sobre a DP, estes ainda não foram suficientes para diagnosticá-la e classificá-la com base na etiologia (ARMITAGE, 2002).

### **2.1.3. ETIOLOGIA**

A etiologia bacteriana da periodontite (P) foi relatada por Galipe (1881) e Miller (1890), porém, já no século XVII, van Leeuwenhoek usando a tecnologia disponível na época, uma lente de aumento de vidro, detectou organismos vivos em matérias retiradas de bolsa periodontal (CUNHA e CIDADE, 2002; FERES et al., 2004). Historicamente, acreditou-se que todos os indivíduos poderiam ser susceptíveis à P, apenas pelo acúmulo do biofilme bacteriano, higiene oral precária e a presença de trauma oclusal. Porém nos últimos 40 anos, estudos têm indicado que a P é causada por bactérias infecciosas específicas, mas nem todos os indivíduos são susceptíveis à infecção e aos danos causados por ela (VAN DYKE e DAVE, 2005).

Na periodontite crônica, o biofilme bacteriano tem sido considerado o agente etiológico, direcionando as evidências para uma etiologia polimicrobiana. As bactérias gram-negativas como *P. gingivalis*, *Tanerella forsythensis* e *Treponema denticola* pertencentes à comunidade bacteriana subgengival são reconhecidas como periodontopatógenos (NISHIHARA e KOSEKI, 2004).

Após estudar a relação entre as espécies subgengivais usando diferentes técnicas analíticas, Socransky et al. (1998) propôs agrupá-las em cinco complexos bacterianos. O complexo I foi composto pela *P. gingivalis*, *T. forsythensis* e *T. denticola*. O complexo II: *Fusobacterium nucleatum* subespécies, *Prevotella intermedia* e *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros* e *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum* e *Streptococcus constellatus*. O complexo III foi constituído pelas três espécies do gênero *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* sorotipo a. O complexo IV foi formado pelos *Streptococcus* sendo que *S. mitis*, *S. sanguis* e *S. oralis* foram os mais intimamente associados ao gênero. O complexo V: *Actinomyces odontolyticus* e *Veillonella parvula*. Algumas espécies não se agruparam como ocorreu com a *Actinomyces naeslundii* genoespecie 2 (*Actinomyces viscosus*), *Selenomonas noxia* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* sorotipo b.

A maioria das espécies do complexo II e todas as espécies do complexo I foram observadas em quantidades elevadas em bolsas profundas e sítios com sangramento à sondagem, que são indicadores clínicos da inflamação periodontal, favorecendo o crescimento destas espécies (SOCRANSKY e HAFFAJEE, 2005).

A microbiota bucal ainda tem sido foco de muitos estudos e recentemente surgiram novos candidatos a periodontopatógenos. Vários gêneros de bactérias Gram-positivas foram observados em número elevado no biofilme subgengival associados à P, incluindo *Peptostreptococcus* e *Filifactor*. Também bactérias Gram-negativas pertencentes aos gêneros *Megasphaera* e *Desulfobulbus* foram detectadas entre os casos de P, sendo que *Desulfobulbus* foi associado a sítios profundos, não sendo estabelecido se a quantidade tem ação importante na patogênese (KUMAR et al., 2005).

Estes novos candidatos identificados superaram quantitativamente várias espécies consideradas periodontopatógenos, como a *P. gingivalis*, conhecida por agir no início e na progressão da P, devido a sua capacidade de colonizar o epitélio da bolsa periodontal, aderir e invadir as células epiteliais da cavidade bucal, induzindo fibroblastos gengivais humanos e macrófagos de camundongos a expressarem citocinas inflamatórias (HANAZAWA et al., 1988; HANAZAWA et al., 1991; SOJAR et al., 2002).

Na microbiota subgengival, Kumar et al. (2005) também observaram que houve uma maior variação entre os grupos de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, do que entre populações bacterianas de sítios profundos e rasos, numa mesma boca. Isto sugere que a P crônica favorece uma alteração global da ecologia bacteriana bucal mais do que uma alteração da microbiota sítio específica.

A fim de estudar as alterações possíveis com relação à P crônica, sob o efeito da localização geográfica na composição do biofilme subgengival da P, parâmetros clínicos foram obtidos de participantes de quatro países: Brasil, Chile, Suécia e Estados Unidos. As variações entre os países não foram significativas

com relação a *T. forsithensis*. No Brasil foi observada uma proporção maior da bactéria *T. denticola* do que nos outros países. Com relação às características clínicas da doença, não ocorreram diferenças significantes entre os grupos, mas o perfil da microbiota do biofilme subgengival apresentou importância relevante quanto ao efeito terapêutico, além de explicar parcialmente o grau de severidade da doença nas diversas regiões do mundo (HAFFAJEE et al., 2004).

Na última década, pesquisadores iniciaram uma série de estudos testando a ação das viroses na etiologia da DP, com ênfase ao vírus herpes (SLOTS, 2005).

Na tentativa de definir a microbiota normal das superfícies da cavidade bucal recoberta pelo biofilme bacteriano, *Streptococcus spp.*, *Gemella spp.* e *Abiotrophia* obtiveram a maior frequência entre as espécies observadas no biofilme subgengival de indivíduos com periodonto saudável (AAS et al., 2005; KUMAR et al., 2005). Entre as bactérias Gram-negativas, os gêneros *Veillonella*, *Campylobacter* e *Capnocytophaga* apresentaram níveis maiores no biofilme de indivíduos saudáveis (KUMAR et al., 2005).

Com respeito à diferença na composição da microbiota subgengival entre a condição de saúde e doença, ainda não está esclarecido se o início deste fato é induzido por alguma alteração em uma ou mais espécies no sítio subgengival ou alguma alteração no habitat por interferência local ou sistêmica (SOCRANSKY e HAFFAJEE, 2005).

## **2.2. PERIODONTITE E COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS**

Na última década, a abordagem da DP como uma doença restrita à cavidade bucal sofreu um impacto quando estudos epidemiológicos começaram associar a P às doenças sistêmicas e assim surgiu o termo Medicina Periodontal como um ramo da periodontia. Estudos começaram a apontar a P como fator que predispõe ou que exacerba problemas de ordem sistêmica dentre eles: as doenças cardiovasculares (endocardite bacteriana, aterosclerose e infarto do miocárdio (IM)), acidentes vasculares cerebrais, doenças respiratórias, partos prematuros de bebês com baixo peso ao nascer e a dificuldade do controle metabólico do diabetes (WILLIAMS e OFFENBACHER, 2000).

### **2.2.1. ATEROSCLEROSE E PERIODONTITE**

A aterosclerose é uma doença vascular progressiva e pode ser observada pelo espessamento da camada sub-íntima e pela formação de ateroma na parede de artérias de médio e grande calibre. Estas alterações foram observadas há muito tempo por Von Rokitsansky (1852) e Virchow (1856) em autópsias de adultos jovens e assim, foi proposta a hipótese que a aterosclerose seria uma resposta inflamatória crônica leve a uma injúria vascular. Mais recentemente, em 1999, Ross num estudo de revisão sobre os mecanismos da aterosclerose voltou a propor esta hipótese, principalmente por estar envolvida com as doenças cardiovasculares (DCV), cerebrovasculares e a doença arterial periférica que são responsáveis por 50% das mortes nos Estados Unidos, Europa e Japão (LUSIS, 2000).

Evidências têm levantado a hipótese do envolvimento de um ou mais agente infeccioso no desenvolvimento da aterosclerose (ROSS, 1999). A partir deste relato, estudos experimentais passaram a testar esta associação e demonstraram num experimento *in vitro* que periodontopatógenos bacterianos como *P. gingivalis* e *P. intermedia* podem invadir células da artéria coronária humana, aumentando a possibilidade de uma infecção crônica *in vivo* por estes patógenos e dessa forma poderiam atuar na doença cardíaca coronariana (DORN et al., 1999). Esta pesquisa experimental foi influenciada por um estudo preliminar realizado por Haraszthy et al. (1998) e este mesmo grupo de pesquisadores posteriormente comprovou que 44% das amostras analisadas de tecido ateromatoso eram positivas para uma ou mais espécies de periodontopatógenos como: *T. forsythensis*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* e *P. intermedia* (HARASZTHY et al., 2000).

Nos últimos anos, a patogênese da aterosclerose tem se associado à ativação da imunidade inata e à inflamação. A imunidade inata é uma resposta relativamente não específica frente a uma ameaça à integridade corporal, constituída pelas barreiras físicas, fatores solúveis como a cascata complemento, quimiocinas e citocinas, células brancas como monócitos, macrófagos e neutrófilos (FEARON e LOCKSLEY, 1996). Todos os componentes da resposta inflamatória e da disfunção endotelial que estão ligados à DCV, síndrome metabólica e diabetes, de alguma forma estão relacionados à imunidade inata que, além de ser controlada por citocinas e polipeptídeos, agem basicamente como antimicrobianos e hemostáticos, levando à ativação deste sistema e a alterações metabólicas do organismo. A maioria das citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), produzidas por

monócitos, macrófagos e também por outras células, podem apresentar a função de sinalização na própria célula, em células vizinhas ou em células distantes (MEMON et al., 1997).

É conhecido que várias vesículas são produzidas na membrana externa de grande variedade de bactérias Gram-negativas durante o seu crescimento, apesar da sua produção natural ter sido descrita somente em poucos gêneros bacterianos. Essas vesículas, que contêm lipopolissacarídeos (LPS), fosfolipídeos e proteínas periplasmáticas são liberadas através da membrana externa para o meio ambiente (HENRY et al., 2004). Qi et al. (2003) demonstraram que mesmo em baixa concentração de vesículas na membrana externa de *P. gingivalis*, na presença de LDL-colesterol, há indução da formação de células espumosas derivadas dos macrófagos que é a evidência precoce da aterosclerose, agindo como um fator de virulência assim como o LPS bacteriano. Também observaram que essas vesículas além de promover a ligação do LDL ao macrófago, o induz a modificar a LDL. Assim os macrófagos derivados de monócitos se unem a LDL-colesterol oxidado (LDLox) formando células espumosas que acumulam na camada subintimal de grandes artérias e contribuem para a liberação de mediadores inflamatórios e então perpetuam o estado inflamatório e quimiotático da placa aterosclerótica (DE GRABA, 2002). Nas placas estáveis há um predomínio de colágeno, organizado com capa fibrosa espessa, poucas células inflamatórias e núcleo lipídico menos proeminente. Nas placas instáveis ocorre uma atividade inflamatória intensa, núcleo lipídico aumentado e grande atividade proteolítica. A ação de metaloproteinases degrada o colágeno da matriz extracelular da capa fibrosa o que sugere que a ruptura tem relação com as

características morfológicas e bioquímicas e não com o grau de estenose (FALK et al., 1995).

Dessa forma, a inflamação pode estar relacionada ao efeito cardiovascular através do processo aterosclerótico que, se caracteriza por ser uma doença inflamatória de baixo grau, onde ocorre um espessamento da camada íntima média da artéria, até o rompimento da placa aterosclerótica instável. O desequilíbrio entre o mecanismo de formação do ateroma e a inflamação é que vão determinar a instabilidade na placa aterosclerótica, aumentando as chances de ruptura da placa, sendo o principal responsável pela manifestação sintomática aguda da doença aterosclerótica cardiovascular como infarto do miocárdio (IM) (ROSS, 1999). As estatísticas mostram que cerca de metade dos IMs ocorrem em pessoas que têm um perfil lipídico normal (BRAUNWALD, 1997). Na última década, a partir de um estudo epidemiológico foi possível observar que indivíduos com infarto agudo do miocárdio (IAM) apresentavam a saúde bucal em condições piores quando comparados a uma população controle (MATTILA et al., 1989).

Ainda neste contexto, um outro experimento tentou simular a disseminação de periodontopatógenos através da injeção intravascular da bactéria *P. gingivalis* obtendo como resultado um aumento na deposição de lipídeos nos principais vasos (LI et al., 2002). Apesar do metabolismo das lipoproteínas nos ratos diferirem quando comparado ao metabolismo humano, indivíduos com P têm freqüentes episódios de bacteremia (LOESCHE, 1997).

Devido à capacidade das bactérias em aderir e infectar cultura de células endoteliais coronarianas (DESHPANDE et al., 1998), Amar et al. (2003) relataram que a disfunção endotelial e a inflamação sistêmica estão associadas à

P severa em indivíduos relativamente jovens quando comparados à indivíduos controle. E assim, concluíram que a disfunção endotelial precede a aterogênese, o que reforça a relação temporal entre a P e aterosclerose.

### **2.2.2. DOENÇA CARDIOVASCULAR (DCV) E PERIODONTITE**

Estudos transversais (MATILLA et al., 1989; ARBES et al., 1999) e longitudinais (BECK et al., 1996; TUOMINEN et al., 2003) sugerem que a P pode ser um novo fator de risco modificável para a DCV. A literatura também relata que apesar dos estudos avaliarem diversas populações e usarem diferentes medidas para as doenças periodontal e cardiovascular, foi demonstrado em investigações longitudinais que a P precede eventos coronarianos (DESTEFANO et al., 1993; BECK et al., 1998; MORRISON et al., 1999; WU et al., 2000; JANSSON et al., 2001), porém esta associação ainda é foco de muitas dúvidas pois a P, a aterosclerose e outros fatores de risco coexistem em muitos indivíduos dificultando uma compreensão mais abrangente.

Em 2002, Hujoel realizou uma meta-análise de nove estudos, verificando que há uma fraca associação de causalidade entre a P crônica e a doença coronariana, ressaltando a necessidade de um controle mais rigoroso dos fatores relacionados ao estilo de vida, assim como o fumo para comprovar se esta associação é pequena ou inexistente. Estas evidências se baseiam numa pesquisa onde a eliminação da infecção dental através da extração de todos os dentes presentes na boca, não reduziu o risco para a DCV (HUJOEL et al., 2001).

Recentemente, Andriankaja et al. (2006) constataram que a alteração dos parâmetros de avaliação que definem a DP como: nível de inserção clínica

(NIC), profundidade à sondagem (PS), altura da crista alveolar e número de dentes perdidos têm influência direta e preponderante nos resultados da pesquisa. Assim, quando estatisticamente há uma associação consistente com o risco para o IM, poderá ocorrer variação quanto à intensidade desta associação dependendo dos critérios usados para definir a DP.

Leivadaros et al. (2005) também avaliaram a presença da aterosclerose por ultrassonografia na artéria carótida comum, na artéria carótida interna e na bifurcação das carótidas usando como medida o espessamento da camada íntima média, em 3 grupos de indivíduos saudáveis sendo que o grupo controle não tinha P e os outros eram de indivíduos com P de leve a moderada e com P severa. Este estudo verificou que 0,70 mm de espessura média na camada íntima dos indivíduos com P severa não foi estatisticamente significante quando comparada a 0,65 mm e 0,61 mm dos grupos controle e dos indivíduos com P de leve a moderada, porém foi sugerido que se a amostra fosse maior poderia haver alguma significância, evidenciando a necessidade de uma investigação utilizando uma amostra maior.

Este tópico tem sido alvo de constantes críticas mesmo entre os estudos onde são encontradas associações entre a P e a aterosclerose ou a DCV, pois são situações que compartilham muitos fatores de risco, além disso, tem surgido o questionamento sobre a definição da P. Assim, mesmo quando ocorre uma associação, se debate sobre a força e sobre a legitimidade, isto é independência quanto aos fatores que geram interferência.

Num artigo de revisão sobre a relação da DCV e P, Joshipura e Ritchie, em 2006, citam vários estudos que encontraram resultados insignificantes desta associação e outros que não encontraram resultados consistentes. A falta de

consistência na relação P e DCV demonstra que mais estudos são necessários para corroborar tal relação, reduzindo a probabilidade de que esta associação seja resultado de um erro constante no modelo de estudo.

### **2.2.3. DOENÇA RENAL (DR) E PERIODONTITE**

A doença renal crônica (DRC) é um sério fator de risco para a DCV sendo a sua prevalência maior entre os indivíduos cardiopatas (SARNAK et al., 2003).

Os principais fatores de risco para DRC são: idade avançada, sexo masculino, raça negra, hipertensão (HP), diabetes mellitus, fumo, filtração glomerular renal (FGR) diminuída, proteinúria, ativação do sistema renina-angiotensina e história familiar de DRC. Com exceção deste último fator citado, todos os outros são comuns à DCV. Estudos epidemiológicos revelaram que pessoas com DRC vêm a óbito mais em função de DCV do que pelo comprometimento renal (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

A função renal (FR) é bastante complexa e envolve muitos mecanismos como a filtração, reabsorção (glicose, aminoácidos, eletrólitos e proteínas) e homeostasia (endócrina e metabólica). A função excretora está associada à capacidade de eliminar produtos finais do metabolismo, dentre eles estão os compostos nitrogenados não protéicos como a uréia, creatinina e o ácido úrico (NEWMAN e PRICE, 2006). Apenas a determinação destes compostos na urina ou no soro não significa que estamos realizando uma avaliação renal, pois concentrações de creatinina normal podem ser obtidas mesmo quando a taxa de FGR declina em 50% (BERGER, 2000).

O mesmo ocorre com a determinação de uréia no soro, que sofre influência do metabolismo protéico, do estado de hidratação do indivíduo e uso de esteróides. Em indivíduos com insuficiência renal (IR) podemos não encontrar alterações discrepantes na uréia sérica, caso eles estejam mal nutridos ou não se alimentaram (NEWMAN e PRICE, 2006).

O melhor parâmetro para avaliar a FR é a taxa de FGR realizada através do clearance de creatinina (CLCreat) que é um marcador endógeno e sofre pouca variação quanto à reabsorção e secreção tubular. O CLCreat geralmente resulta numa depuração igual ou um pouco maior quando comparada ao melhor marcador exógeno como a inulina (NEWMAN e PRICE, 2006). O cálculo deste parâmetro utiliza uma amostra de urina de 24 horas, porém há evidências de que o uso de uma equação de predição como a equação abreviada do estudo da Modification of Diet in Renal Disease (MDRD2), que se baseia na determinação de creatinina sérica e algumas características do indivíduo, possa ser confiável, eliminando a dúvida sobre uma coleta de urina de 24 horas incompleta. A equação de Cockcroft-Gault também é uma equação de predição, porém não tem se mostrado tão eficiente quando comparada à equação MDRD2, que tem sido mais precisa quando a FGR está abaixo de  $90\text{mL/min/1,73m}^2$  (COCKCROFT e GAULT, 1976; LEVEY et al., 1999; 2000).

Desde o século passado, é conhecido que concentrações elevadas de ácido úrico sérico estão associadas à HP. Apesar da falta de pesquisas sobre este tema, elevadas concentrações séricas de ácido úrico eram mais consideradas uma consequência da DCV do que uma causa. Recentemente, estudos realizados em animais e humanos demonstraram que altas

concentrações de ácido úrico podem prejudicar a FR causando dano glomerular e aterosclerose pré-glomerular que resultam na HP arterial (JOHNSON et al., 2005).

Bos et al. (2006) admitem que o ácido úrico é um importante fator de risco cardiovascular, porém estudos são necessários para avaliar se, reduzindo os níveis de ácido úrico, também ocorre redução quanto ao risco da doença coronariana e do acidente vascular cerebral, porque se tem observado que a uricemia pode alterar a estrutura cardíaca e prejudicar a função deste órgão, além do seu efeito citotóxico ocasionar doença em vasos de pequeno calibre, disfunção nos cardiomiócitos e aterosclerose (TYRALLA e AMANN, 2003)

A determinação bioquímica de albumina no soro, segundo a literatura, é um indicador confiável na avaliação do estado nutricional e também em relação à DRC (CHERTOW et al., 2000, KAYSEN e LEVIN, 2002).

A proteinúria consiste numa concentração aumentada de proteínas na urina e também reflete a DRC, assim como a FGR e albumina sérica. Esta condição alterada ocorre quando há lesões glomerular e/ou peritubular ou saturação do processo de reabsorção tubular renal (SARNAK et al., 2003).

A DRC pode ser definida quando a FGR é observada em níveis abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> por três meses ou mais (JOHNSON et al., 2004a), associada a uma proteinúria persistente que pode ser avaliada através da proporção albumina/creatinina (>30mg/g) ou proteína total/creatinina numa amostra de urina simples. Outros marcadores como sedimento na urina e anormalidades no estudo de imagens também pode detectar dano renal (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

Neste presente estudo não se pretendeu incluir participantes com doença renal (DR) , devido ao fato da mesma apresentar fatores de risco comuns

à DCV, e assim fez-se necessário avaliarmos se indivíduos dos grupos estudo e controle apresentavam DR num estágio assintomático, o que interferiria em possíveis associações.

#### **2.2.4. HIPERTENSÃO (HP) E PERIODONTITE**

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), segundo estimativas, acomete cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo e a esta condição, aproximadamente 7,1 milhões de mortes são atribuídas (WHO, 2002).

A circulação arterial tem como função principal conduzir o sangue dos ventrículos às respectivas redes microcirculatórias e amortecer a oscilação do fluxo sanguíneo ventricular, onde o ventrículo age como uma bomba descontínua, pois a ejeção sangüínea dura apenas 30% de cada ciclo. Desta forma, as pressões sangüíneas oscilam em sincronia com o batimento cardíaco, passando em cada ciclo por um valor máximo, a pressão arterial sistólica (PAS) e um mínimo, a diastólica (PAD). Durante a diástole, o sangue penetra no coração e exerce uma força de distensão sobre as paredes cardíacas e na sístole, a massa miocárdica se contrai e ejeta sob pressão o volume de sangue sistólico para o interior da aorta (AIRES, 1999).

Vários mecanismos podem ocorrer no controle da pressão sangüínea, pois são sistemas inter-relacionados, cada um executando uma função específica. Os mecanismos de ação rápida, que atuam em segundos ou minutos, incluem: a) o mecanismo de *feedback* barorreceptores; b) o mecanismo isquêmico do sistema nervoso central e c) o mecanismo quimioceptor (GUYTON e HALL, 1997).

Os barorreceptores são receptores neurais, presentes nas paredes de regiões onde há bifurcação das artérias carótidas, no pescoço e no arco aórtico, sendo estimulados pelo estiramento da parede arterial e então emitem estímulos ao centro vasomotor. Este coordena o número de estímulos que o sistema nervoso simpático envia ao coração e aos vasos sanguíneos, interferindo no controle do bombeamento, frequência e contração do músculo cardíaco e no fluxo sanguíneo dos vasos periféricos (GUYTON e HALL, 1997).

A resposta isquêmica do sistema nervoso central entra em ação quando a pressão decresce em níveis perigosamente baixos, isto é, quando ocorre redução de sangue e de oxigênio ao cérebro e como consequência ocorre uma estimulação simpática cardíaca e vasomotora generalizada, sendo a mais intensa dentre todas as reações naturais do organismo (GUYTON e HALL, 1997).

Os quimiorreceptores são estimulados por reduções da  $PO_2$  e do pH, e por elevações da  $PCO_2$  sanguíneas. Não apresentam atividade em condições normais de pressões parciais dos gases respiratórios e do pH sanguíneo. Além dos quimiorreceptores periféricos, que se situam junto aos barorreceptores aórticos e carotídeos, existem os quimiorreceptores centrais, que estão situados na superfície ventral do bulbo. Apresentam sensibilidade diferencial, sendo que os periféricos são mais sensíveis a variações de pressão parcial de  $O_2$ , repercutindo de forma mais importante sobre o aparelho respiratório do que sobre o aparelho circulatório (AIRES, 1999).

Os mecanismos que atuam num período de tempo intermediário são:

- a) o mecanismo vasopressina, b) o relaxamento por estresse da vasculatura e c) o desvio de líquido para fora da circulação, através das paredes capilares, com a finalidade de ajustar o volume sanguíneo (AIRES, 1999).

A vasopressina ou hormônio antidiurético, é um hormônio neuro-hipofisário e quando em baixas concentrações, reduz o volume e aumenta a concentração da urina excretada; e em altas concentrações, provoca vasoconstrição pré-capilar seletiva mais intensa nos territórios mesentérico, cutâneo e muscular. A secreção da vasopressina está sob o controle da osmolaridade intersticial de certas áreas do cérebro e em função da volemia e da pressão arterial (PA), e os baroreceptores também estão envolvidos neste controle (AIRES, 1999).

Os dois mecanismos a seguir, podem ser considerados puramente de natureza física. No relaxamento por estresse da vasculatura, o calibre vascular é função da pressão transmural, onde a variação da pressão arterial e venosa influi diretamente sobre o calibre de artérias e veias. Este sistema é capaz de acomodar eficientemente aumentos da ordem de 30% e reduções de 15% do volume sangüíneo. O desvio de líquido para fora da circulação se dá pela alteração da pressão intracapilar que afeta o equilíbrio entre as pressões hidrostática e coloidosmótica e operam como mais um mecanismo de *feedback* negativo (AIRES, 1999).

Os mecanismos intermediários são acionados de 30 minutos a várias horas podendo perdurar por alguns dias, porém os mecanismos nervosos entram em fadiga e tornam-se cada vez menos eficazes (GUYTON e HALL, 1997).

O mecanismo de regulação da PA a longo prazo se dá pelo rim em relação ao volume sangüíneo, através do sistema renina - angiotensina e aldosterona que se tornam progressivamente mais eficazes em condições de estímulo constante e em situações transitórias produzem resultados inexpressivos devido a sua característica de lentidão (GUYTON e HALL, 1997).

Quando a PA se eleva fisiologicamente, ocorre um aumento na excreção urinária de sódio como um mecanismo compensatório para a manutenção dos níveis pressóricos normais. Desta forma, os rins apresentam um papel duplo na regulação da PA. Inicialmente regidos pela aldosterona, eles determinam a quantidade de sódio que deve ser retido, equilibrando o sódio e a água no organismo. Posteriormente, os rins regulam a secreção de renina e da angiotensina II, um importante regulador de longo prazo da vasoconstrição arteriolar e estimulam a supra-renal à secreção da aldosterona (LARAGH e BLUMENFELD, 2000).

A hipertensão (HP) é um termo que define a PA cronicamente elevada. A hipertensão essencial, segundo Lee et al. (1995), ocorre em 90% dos casos e apresenta origem desconhecida, com forte tendência à hereditariedade. Existem outros possíveis fatores causais como: a obesidade, alimentação muito rica em sódio, atividade física reduzida, ingestão inadequada de frutas, verduras, potássio e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas (WHELTON et al., 2002).

Apesar da HP não ser causada pela aterosclerose, sua presença acentua a incidência das demais doenças ateroscleróticas, pois a PA está associada à DCV como um fator de risco independente e quando associada a outros fatores de risco pode representar uma condição agravante. Desta forma, quanto mais alta a PA, maior é o risco para as DCV, acidentes isquêmicos e DR (ANDERSON et al., 1991).

Entre as DCV, a hipertrofia cardíaca é uma resposta compensatória do miocárdio. Quando este órgão está em hiperfunção, os miócitos no coração adulto aumentam de tamanho (hiperplasia), não ocorrendo um aumento no número de células. Tem-se relatado que a HP, o IM e a doença valvular podem ser agentes

desencadeantes deste processo devido à sobrecarga de pressão no ventrículo esquerdo. Desta forma, a hipertrofia constitui uma característica adaptativa onde ocorrem alterações estruturais, bioquímicas e moleculares potencialmente deletérias ao órgão, levando à falência cardíaca (SCHOEN e LEVY, 1994).

A PAS tem recebido maior atenção como principal fator de risco para as DCV e após os 50 anos é a forma mais comum da HP, podendo estar isolada ou em conjunto com a PAD. À medida que a população envelhece, a PAS sem controle adequado poderá causar um aumento nas doenças cardiovascular e renal, pois aumenta continuamente durante a vida. Já a PAD, é um fator de risco cardiovascular mais potente até os 50 anos, e depois tende a se manter ou abaixar a partir desta faixa etária (BURT et al., 1995; FRANKLIN et al., 1997; 2001).

Um mecanismo que favorece a HP ocorre pela ativação do sistema nervoso simpático, onde há maior liberação de ácidos graxos no sistema porta e diminuição da produção de óxido nítrico, aumentando dessa forma a vasoconstrição (SHEEHAN e MICHAEL., 2000).

Sabe-se que os FRT como HP, hiperlipidemia e hiperglicemia são fatores que fazem parte de uma complexa interação na qual macrófagos, disfunção endotelial e inflamação localizada podem levar artérias médias e grandes à formação de placas inflamatórias e consequentemente à aterosclerose.

Em relação à associação entre a P e a hipertensão essencial, Angeli et al. (2003), observaram que a PAS aumenta progressivamente com o aumento da severidade da P, enquanto a PAD não mostrou nenhuma alteração significativa. Também constatou um aumento progressivo na massa muscular do ventrículo esquerdo do coração em relação ao aumento da severidade da P.

Entretanto, Franek et al., em 2005, avaliaram a incidência da hipertrofia do ventrículo esquerdo em indivíduos com transplante renal, com e sem P. Apesar de terem comprovado a inexistência de alterações e infecções sistêmicas, concluíram que não houve associação entre a P avançada e a PA, porém em função das características dos indivíduos que participaram deste estudo, muitas dúvidas ainda persistem.

## 2.3. MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Vários marcadores biológicos têm sido considerados na avaliação do risco para as doenças vasculares. O termo biomarcadores foi introduzido em 1989 e em 2001 uma definição foi padronizada, assim como os tipos de marcadores. “Biomarcador é uma característica que é medida e avaliada como um indicador de processo biológico normal, processo patogênico ou resposta farmacológica a uma terapêutica de intervenção”. Os marcadores de risco estão associados estatisticamente à doença, mas não necessariamente à causa, podendo ser uma medida da doença (BDWG, 2001).

Os FRT para DCV como idade, sexo, fumo, *diabetes mellitus*, HP e dislipidemia (aumento de colesterol e de triglicérides (TG) e queda de HDL-colesterol) não explicam totalmente as variações na incidência da DCV e a mortalidade entre os indivíduos de uma população (KUULASMAA et al., 2000) levando os estudos a apontarem fatores de risco cardiovasculares não tradicionais ou emergentes como a lipoproteína (a), homocisteína, fatores protrombóticos, marcadores pró-inflamatórios e evidências da doença aterosclerótica sub-clínica (NCEP, 2001).

Assim, atualmente, uma grande variedade de marcadores ou possíveis fatores de risco têm sido estudados no desenvolvimento da aterogênese até o estágio que culmina com a disfunção do miocárdio. Em cada fase do processo aterosclerótico, um ou vários marcadores de risco têm sido atribuídos. No estágio inicial onde ocorre a formação da placa aterosclerótica, os marcadores mais relacionados são as moléculas de LDL-colesterol, LDLox, proteína C reativa (PCR), interleucinas IL-6, IL-10, IL-18, fibrinogênio e TNF- $\alpha$ ; no estágio de instabilidade da placa aterosclerótica (ateroma), as enzimas como a matrix metaloproteinase (MMP-9) e mieloperoxidase (MPO), as moléculas de adesão intercelular (ICAM) e as moléculas de adesão de célula vascular (VCAM) estão relacionadas. Na fase em que ocorre a ruptura da placa, marcadores como: ligante solúvel CD40 (sCD40L), fator de crescimento placentário (PIGF), proteína-A plasmática associada à gravidez (PAPP-A) e VCAM estão envolvidos. No processo aterosclerótico, ainda ocorre a fase de trombose, onde marcadores como: inibidor do ativador do fibrinogênio (PAI-1), sCD40L, fator de von Willebrand (fvW), D-dimer são citados e ainda muitos outros marcadores estão envolvidos na fase de isquemia, de necrose e por fim de disfunção do miocárdio. A PCR também está presente numa fase de resposta aguda após a ruptura da capa fibrosa da placa ateromatosa (NAGHAVI et al., 2003a, b).

### **2.3.1. MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NÃO TRADICIONAIS**

#### **2.3.1.1. PROTEÍNA C REATIVA (PCR)**

O relatório final do National Cholesterol Education Program (NCEP) através de Adult Treatment Program-III (ATPIII) reconhece que o risco cardiovascular também pode ser influenciado por outros fatores de risco independentes como a PCR (NCEP, 2001). A produção hepática da PCR é estimulada principalmente pela IL-6 apesar da IL-1 e TNF- $\alpha$  também participarem desta ativação (MACKIEWICZ et al., 1991). Não se conhece a real função biológica da PCR, mas estudos imunohistoquímicos observaram sua presença nos tecidos inflamados (HATANAKA et al., 1995), nos vasos ateroscleróticos (LAGRAND et al., 1997; 1999) e no IM (KUSHNER et al., 1963). A molécula de PCR se une ao LDLox (CHANG et al., 2002), à lipoproteína VLDL e a membrana de células danificadas facilitando a fagocitose pelos macrófagos (DE BEER et al., 1982; ROWE et al., 1984; PEPYS et al., 1985).

A concentração sérica de PCR tem se correlacionado com outros fatores de risco cardiovasculares como fatores lipídicos, hemostáticos e infecciosos, obesidade, tabagismo, idade e a sua elevação parece estar fortemente associada à doença coronariana (MENDALL et al., 1996). Acredita-se que a associação de PCR à concentração sérica de HDL-colesterol apresenta valor preditivo para o primeiro IAM (RIDKER et al., 1998; 2001). Estudos em indivíduos assintomáticos demonstraram que os valores elevados da PCR estão correlacionados com um aumento significativo de risco futuro para a DCV, seja coronariana ou periférica (RIDKER e HAUGHIE, 1998).

A PCR até então utilizada unicamente como proteína de fase aguda, a partir de métodos de detecção mais sensíveis, definidos por um coeficiente de variabilidade menor que 10% e com capacidade de determinar baixas concentrações plasmáticas (RIFAI et al., 1999; PEARSON et al., 2003), passou a

ser utilizada na prevenção primária para avaliação do risco cardiovascular de forma independente perante os outros fatores de riscos já conhecidos (RIDKER et al., 2001). Estudos epidemiológicos têm sugerido o envolvimento da própria PCR com a injúria vascular agindo como um fator de risco e não como um marcador de risco (LAGRAND et al., 1999; 2000). Outro mecanismo possível estaria no fato de que elevados níveis de PCR poderiam também refletir uma inflamação em outro local do organismo ou uma inflamação associada com outro fator de risco como no caso da associação positiva entre a PCR e o índice de massa corpórea (IMC), sendo esta uma associação muito forte, podendo ser mais forte quando presente a obesidade abdominal, pois os adipócitos (células do tecido adiposo) secretam IL-6 e TNF- $\alpha$  em altas quantidades, estimulando a produção de PCR hepática (FESTA et al., 2001).

Em uma recente conferência que reuniu consensos da American Heart Association (AHA) e Center for Disease Control (CDC), baseados na junção de dados epidemiológicos de 40.000 indivíduos apresentando diferentes níveis séricos de PCR, três categorias de risco para DCV foram determinadas. Indivíduos com concentrações de PCR menor que 1 mg/L foram considerados de baixo risco, enquanto aqueles com valores entre 1 – 3 mg/L foram considerados de médio risco e aqueles com níveis de concentração sérica maior do que 3 mg/L foram classificados como alto risco para futuros eventos cardiovasculares (PEARSON et al., 2003).

Segundo Loos et al. (2000), a periodontite eleva os níveis sistêmicos de PCR, IL-6 e neutrófilos. Como já comentado, pesquisas recentes realçam o papel de elevados níveis de PCR plasmática como fator de risco cardiovascular. A

correlação positiva entre PCR e P deve ser a ligação entre a DP e o risco cardiovascular aumentado nos pacientes com DP (NOACK et al., 2001).

Com relação à redução dos níveis plasmáticos da PCR, podemos citar algumas pesquisas onde a mesma foi avaliada antes do início e após o tratamento periodontal. Dois estudos de intervenção não encontraram nenhum efeito significativo nos níveis da PCR (IDE et al., 2003; IWAMOTO et al., 2003) enquanto em outros dois estudos onde havia diagnóstico de P avançada, o valor inicial médio determinado foi de 2,0 mg/L ocorrendo uma redução média de 0,5 mg/L após o tratamento da P (MATTILA et al., 2002; D'AIUTO et al., 2004a).

Amar et al. (2003) realizaram um estudo caso–controle onde foi avaliada uma amostra de pacientes com P avançada sob o aspecto da função endotelial da artéria braquial e níveis plasmáticos de PCR e notaram que o grupo experimental apresentou a função endotelial diminuída e maior concentração plasmática de PCR em relação ao grupo controle.

Na mesma linha de pesquisa, Seinost et al. (2005) também relataram melhora na função endotelial após o tratamento periodontal, porém associaram o uso de antibioticoterapia sistêmica.

Recentemente, Elter et al. (2006) também notaram que o tratamento periodontal restituiu a função endotelial mesmo na ausência de antibioticoterapia sugerindo que este resultado provém da intervenção localizada. Neste mesmo trabalho, observou-se que houve diminuição dos marcadores inflamatórios séricos como IL-6 e PCR confirmando que a redução significativa foi evidente após 6 meses de tratamento como havia sido relatado em 2004b, por D'aiuto et al.

Com base nas pesquisas citadas acima, devemos nos ater ao fato de que a P é caracterizada pela formação de um biofilme bacteriano subgengival

onde comunidades bacterianas envolvidas pela matriz aderem umas às outras ou em superfícies (COSTERTON et al, 2003). No interior deste biofilme ocorre a formação de um sistema complexo de comunicação, transporte intercelular e comensalismo que dificulta o acesso dos mecanismos de defesa do hospedeiro e medidas terapêuticas como a antibioticoterapia (SOCRANSKY e HAFFAJEE, 1997). Dessa forma, se a P não for tratada com eficácia, pode ser um foco persistente de produtos inflamatórios que resultam da infecção bucal e de acordo com a teoria da inflamação metastática poderiam desencadear alterações sistêmicas como a produção de proteínas de fase aguda pelas células hepáticas como a PCR (SLADE et al., 2000).

Na literatura também pode ser encontrado dados que discordam da importância da PCR na P, como os de Glurich et al., 2002, em cujo trabalho não foi possível estabelecer uma relação causa e efeito, pois a maioria destes estudos avaliou pacientes com doença cardíaca e muitas variáveis que poderiam influenciar os níveis de PCR, não foram controladas. Pela compilação das informações comentadas acima, nota-se que mais estudos são necessários sobre a associação da P e DCV através da PCR.

#### **2.3.1.2. MICROALBUMINÚRIA (Ma)**

Vários estudos têm reconhecido a microalbuminúria (Ma) como um marcador da disfunção endotelial e sua associação à aterosclerose e à doença coronariana (YUDKIN et al., 1988; HARTLAND e GOSLING, 1999). Assim, a Ma tem sido apresentada como um marcador de risco cardiovascular e de

mortalidade na população em geral (KANNEL et al., 1984; BORCH-JOHNSEN et al., 1999).

Segundo Yuyun et al. (2004) foi observada forte evidência na associação entre a Ma e a doença cerebrovascular demonstrando ser um preditor independente apenas para o acidente vascular isquêmico, não o sendo para os casos hemorrágicos, sugerindo um mecanismo aterosclerótico.

Num estudo de coorte transversal, um grupo de homens e mulheres aparentemente saudáveis foi avaliado e, após o ajuste para vários fatores interferentes, observou-se que níveis séricos de PCR estavam associados com Ma, sugerindo que o baixo grau de inflamação detectado pela alta sensibilidade da PCR pode agir na indução da Ma numa população geral. Sendo assim, a excreção de albumina urinária reflete não apenas fatores de risco cardiovascular, mas também uma inflamação sistêmica de baixo grau (NAKAMURA et al., 2004).

Outro estudo de coorte realizado em 40.856 pessoas, nos Países Baixos, revelou que 6,6% dos indivíduos que apresentaram Ma, não eram diabéticos ou hipertensos e a Ma foi independentemente associada a vários fatores de risco para DCV (HILLEGE et al., 2001)

O mecanismo patofisiológico de associação entre albuminúria e DCV permanece obscuro, porém alguns autores sugerem a hipótese de disfunção endotelial generalizada de capilares (ex: glomerular) e artérias (DECKERT et al., 1989; STEHOUWER et al., 1992) devido a fatores hemodinâmicos, estruturais ou funcionais do endotélio ou da matrix extracelular. O conceito do envolvimento vascular generalizado fica fortalecido quando se considera o fato da Ma estar mais relacionada ao risco de morte por causas cardiovasculares do que por causas não cardiovasculares (PACKER, 1990).

Segundo Pedrinelli et al. (2004), indivíduos com Ma possuem maior massa de ventrículo esquerdo, mesmo não apresentando HP e diabetes. O excesso de mortalidade cardiovascular além de refletir lesões mais severas em órgãos alvos, também está associada à disfunção endotelial (STEHOUWER et al., 2000), alterações inflamatórias (FESTA et al., 2000), desregulação nos sistemas fibrinolítico e da coagulação (TARNOW et al., 2000).

A albumina é o principal componente de excreção anormal entre as proteínas encontradas na urina (LYDAKIS e LIP, 1998). O aumento da excreção de albumina pode ser observado entre indivíduos hipertensos, diabéticos descompensados e outras situações que representam elevado risco cardiovascular como a DR. A Ma é um marcador de lesão endotelial, mesmo em indivíduos normotensos não diabéticos, porém microalbuminúricos apresentam um perfil lipídico mais aterogênico, com uma maior tendência à insulino-resistência quando comparados com a população em geral (HOEHNER et al., 2002).

A Ma foi definida pela quantificação de albumina urinária presente numa amostra de urina de 24 h, num intervalo de 30 a 300 mg/dL (MOGENSEN, 1984) sendo que esta concentração não é comumente encontrada em indivíduos não diabéticos, porém concentrações menores, num intervalo entre 0 e 30 mg/dL freqüentemente podem ser observadas na população em geral (BORCH-JOHNSEN et al., 1999). A origem dos valores que determinam os pontos limites para a quantificação de albumina na urina ocorreu a partir de uma curva de risco para nefropatia em pacientes diabéticos e não, a partir de um estudo de risco cardiovascular de uma população. Sendo assim, vários trabalhos têm sugerido que o risco cardiovascular estaria presente mesmo quando a quantidade de

albumina excretada encontra-se dentro do intervalo de valores considerados aceitáveis de Ma (BORCH-JOHNSEN et al., 1999; JENSEN et al., 2000; GERSTEIN et al., 2001; KNIGHT e CURHAN, 2003; ROMUNDSTAD et al., 2003; KLAUSEN et al., 2004).

Numa investigação realizada em Copenhagen, onde 2.762 indivíduos foram acompanhados por 9 anos, foi observado que no quartil superior a  $4,8\mu\text{g}/\text{min}$  ( $6,9\text{mg}/24\text{hs}$ ) de excreção de albumina urinária havia um risco relativo igual a 2 para a doença cardíaca coronariana e de 1,9 para mortalidade, independente da idade, sexo, perfil lipídico, FR e presença de HP ou diabetes. Klausen et al. (2004) também sugeriram uma alteração na definição da Ma ou da excreção de albumina urinária ou da proporção albumina/creatinina na urina e a inclusão destes parâmetros na avaliação do risco do indivíduo para DCV aterosclerótica.

Recentemente, foi observado um desempenho muito melhor da PCR e da Ma quanto ao risco de morte por causas cardiovasculares na população em geral do que quando comparados aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais como pressão sangüínea e colesterol sérico, porém o fumo apresentou um desempenho semelhante (STUVELING, 2003).

Um estudo piloto realizado por Leivadaros et al. (2005), avaliou o espessamento da camada íntima média da carótida comum, da carótida interna e da bifurcação da carótida por medidas obtidas com ultrassom como um marcador de aterosclerose em pacientes com P e quantificou indicadores de inflamação sistêmica e doença aterosclerótica como PCR, fibrinogênio e fator de von Willebrand (fvW). A Ma foi determinada como marcador da disfunção endotelial, porém foi utilizada a proporção albumina/creatinina para comparar os grupos

controle e os grupos com P moderada e severa. O estudo citado concluiu que a P pode estar associada ao espessamento da parede da artéria e ao fvW, não observando associação com a proporção de albumina/creatinina urinária, apesar da proteinúria ter sido associada com a P num estudo realizado por Wakai et al. (1999).

Considerando as informações acima, julgamos que a maioria dos estudos tendem a indicar a Ma como marcador da DCV.

### **2.3.2. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR TRADICIONAIS E PERIODONTITE**

Os fatores de risco cardiovascular tradicionais podem ser classificados em duas categorias: os modificáveis e os não modificáveis como sexo, história familiar e fatores hereditários como a raça. Dentre os fatores variáveis podemos citar o fumo, níveis elevados de colesterol total (CT) e LDL-colesterol, inatividade física, diabetes, obesidade, stress e alta ingestão de álcool (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2005). Há evidências de que intervenções em fatores de risco que possam seguir padrões de normalidade como pressão sangüínea (KANDEL et al., 1971b), obesidade (GARRISON e CASTELLI, 1985), e hiperlipidemia (KANDEL et al., 1971a) ou que possam ser excluídos como o fumo (DOLL e PETO, 1976) apresentaram um efeito benéfico quanto ao risco cardiovascular (JAJICH et al., 1984; STAESSEN et al., 2001).

Dos FRT, a LDL-colesterol é considerada o fator causal e independente de aterosclerose. Atualmente, a prevenção de eventos coronarianos tem evidenciado a importância do controle dos fatores de risco que modificam os

níveis de LDL-colesterol como o fumo, HP ( $PA \geq 140/90$  mmHg), HDL-colesterol  $< 40$  mg/dL, Diabetes mellitus e elevação dos fatores protetores como por exemplo HDL-colesterol  $> 60$  mg/dL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA., 2001).

O escore de risco de Framingham (ERF) é utilizado na estratificação do risco de eventos clínicos coronarianos em 10 anos como morte, IM e angina de peito. Pontos são atribuídos para idade, PAS, CT, HDL-colesterol e fumo. Os indivíduos classificados com baixo risco estão na faixa de risco menor que 10% e apresentam apenas um fator de risco que favorece a formação da LDLox e assim a aterosclerose. Na categoria de médio risco estão os indivíduos com 2 ou mais fatores de risco e compreende a faixa entre 10 e 20% de ocorrer algum evento coronariano em 10 anos. Na categoria de alto risco estão indivíduos que já apresentaram a DCV, diabetes e nesta situação o risco de recorrência é acima de 20%. Sendo assim, o intervalo do valor de referência recomendado para o LDL-colesterol se adapta a cada situação: para pessoas com baixo risco é recomendado LDL-colesterol  $< 130$  mg/dL e tolerado até 160 mg/dL; entre os indivíduos com médio risco é recomendado LDL-colesterol  $< 130$  mg/dL e alto risco, LDL-colesterol  $< 100$  mg/dL. Em todas as faixas de risco é desejável o seguinte perfil lipídico: CT  $< 200$  mg/dL, HDL-colesterol  $> 40$  mg/dL e TG  $< 150$  mg/dL (NCEP, 2001).

Atualmente, a prevenção primária das DCV tem orientado a população a modificar seu comportamento em relação aos fatores de risco relacionados ao estilo de vida como a redução na ingestão de gordura saturada e colesterol, o aumento da atividade física e o controle de peso. Entretanto, é importante ressaltar que aos indivíduos acima dos 20 anos de idade com alto risco absoluto

para DCV recomenda-se uma avaliação do perfil lipídico (CT, LDL-colesterol, HDL-colesterol e TG) a cada 5 anos, como medida de prevenção. Em alguns casos, a intervenção de terapia medicamentosa pode ser necessária para o controle deste perfil, pois há ocorrências de colesterol e TG elevados causados por alterações genéticas (NCEP, 2001).

Os TG aumentados têm sido considerados fator de risco independente para as DCV, sugerindo que lipoproteínas ricas em TG, as lipoproteínas remanescentes, originadas da degradação parcial das lipoproteínas VLDL, são aterogênicas. Sob este aspecto, a determinação da VLDL-colesterol foi identificada como sendo a forma mais fácil de avaliação clínica das lipoproteínas remanescentes. A VLDL-colesterol tem sido alvo terapêutico também para a redução da LDL-colesterol quando níveis de TG estão acima de 200 mg/dL. Em indivíduos com TG entre 150 e 199 mg/dL, tem-se adotado orientações em relação à redução do peso e aumento de atividade física. E em casos raros, onde o TG está acima de 500 mg/dL, a terapia inicial almeja a redução do TG com a finalidade de prevenir uma pancreatite, além de requerer uma dieta com baixo teor de gordura, redução do peso e aumento de atividade física (NCEP, 2001).

Segundo Widlansky et. al (2003), os FRT também favorecem o desenvolvimento da aterosclerose. E os estudos relacionados à disfunção endotelial são de interesse, pois tanto podem ser úteis no tratamento de pacientes como utilizados como marcadores de novas estratégias terapêuticas, almejando a severidade da disfunção endotelial e o risco cardiovascular como uma relação dose-dependente.

Apesar do razoável declínio da mortalidade por causas cardiovasculares em países desenvolvidos, no Brasil, a DCV ainda apresenta

uma tendência à elevação. O controle dos FRT como o tabagismo, cuja prevalência observada foi de 17%, HP de 15 a 30%, diabetes de 5 a 10%, obesidade de 32% para um IMC  $\geq 25$  e dislipidemias, se não forem incluídos em medidas preventivas podem levar a uma epidemia de DCV com conseqüências desastrosas para a saúde pública (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

O perfil lipídico dos indivíduos com P tem sido associado a um perfil pró-aterogênico onde ocorrem maiores concentrações de CT, LDL-colesterol, TG e uma concentração menor de HDL-colesterol em relação aos Indivíduoos controles (BUHLIN et al., 2003; CRAIG et al., 2003; PUSSINEN et al., 2002; 2004). Uma pesquisa de intervenção avaliou se a P e o tratamento periodontal afetavam a propriedade aterogênica da LDL-colesterol e concluíram que a área infectada da P está associada à ativação de macrófago devido à presença de elevada concentração sérica de LPS, e após o tratamento periodontal ocorreu uma redução tanto na concentração de LPS, como na característica aterogênica da molécula da LDL-colesterol (VILKUNA-RAUTIAINEN et al., 2003).

A associação entre a P e a DCV tem sido alvo de muita controversa mesmo quando avaliada pelos fatores de risco tradicionais, pois há muitos estudos que observaram associação significativa entre estes fatores e a P como os citados acima, porém há vários trabalhos que não encontraram essa associação (LOOS et al, 2000; TAYLOR et al.; 2006; ZIEBOLZ et al., 2007). Assim, a continuidade desses estudos são justificáveis.

### **3. OBJETIVOS**

### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar o risco cardiovascular em indivíduos com P através dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais (FRT) e não tradicionais (FRNT).

### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**A)** Verificar a associação da P com os fatores de risco cardiovasculares tradicionais: Pressões Arteriais (PA), Índice de Massa Corpórea (IMC), níveis séricos de CT, HDL – colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e TG, Escores de Risco de Framingham (ERF) e Proporções CT/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol.

**B)** Verificar a associação da P com os fatores de risco cardiovasculares não tradicionais: PCR, microalbuminúria (Ma), índice cintura/quadril (IC/Q) e circunferência abdominal (CA).

**C)** Verificar a dissociação Ma - insuficiência renal (IR) na P, sendo a IR avaliada pelos níveis séricos e urinários de uréia, creatinina, ácido úrico e albumina; pela filtração glomerular renal (FGR) através do clearance de creatinina (CLCreat) e da equação de predição MDRD2; e pela proporção albumina/creatinina (Alb/Creat) na urina.

#### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **4.1. LOCAL E ÉPOCA DO ESTUDO**

O presente estudo foi desenvolvido no período de 07/11/2005 a 30/06/2007, em colaboração com a Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp. Foram selecionados 30 indivíduos da Clínica de Periodontia, na consulta de avaliação clínica de saúde geral e periodontal, antes do início do tratamento odontológico, para compor o grupo experimental e 30 indivíduos para o grupo controle.

Os indivíduos dos grupos controle e experimental foram esclarecidos de forma verbal sobre o objetivo do projeto e a coleta de materiais biológicos antes de confirmarem sua aceitação em participar do estudo, a qual ocorreu mediante a assinatura de um termo de consentimento, previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Odontologia de Araraquara, sob protocolo nº 196/05.

#### **4.2. CLASSIFICAÇÃO DOS GRUPOS**

O grupo experimental foi composto por indivíduos de ambos os sexos, apresentando diagnóstico compatível com P crônica generalizada (AAP, 1999) e o grupo controle por indivíduos de ambos os sexos, sem P.

##### **4.2.1. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO PARA AMBOS OS GRUPOS**

- Idade entre 32 e 58 anos;
- Boas condições de saúde geral segundo relato do próprio paciente;

- História médica negativa para:
  - o Febre reumática ou problemas cardíacos que necessitassem de antibioticoterapia profilática;
  - o Antibioticoterapia nos últimos seis meses antecessores ao estudo;
  - o Uso de antiinflamatórios esteróides ou não-esteróides nos últimos três meses antecessores ao estudo, ou durante o mesmo;
  - o Gestação ou uso de contraceptivos hormonais;
  - o Vício de consumo de tabaco.

#### **4.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O GRUPO EXPERIMENTAL**

- Mínimo de 14 dentes presentes na cavidade bucal.
- A presença mínima concomitante de: quatro sítios periodontais com profundidade de sondagem (PS) entre 3 e 5 mm e de quatro sítios periodontais com PS entre 6 e 10 mm.

#### **4.2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O GRUPO CONTROLE**

- Mínimo de 14 dentes presentes na cavidade bucal.
- Sangramento à sondagem (SS) menor que 30% entre os sítios com PS até 3 mm.
- Máximo 2 sítios isolados com PS de 4 mm sem SS.
- Nível de inserção clínica (NIC) abaixo de 30% do número total de sítios

#### 4.2.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA AMBOS OS GRUPOS

- Portadores de doença renal (DR).
- Indivíduos com PCR de alta sensibilidade acima de 10mg/L.
- Ambos os critérios de exclusão foram considerados em função dos objetivos A e B.

### 4.3. MÉTODOS

#### 4.3.1. EXAME CLÍNICO DE DIAGNÓSTICO PERIODONTAL

O exame clínico foi realizado utilizando uma sonda milimetrada tipo Williams (Hu-Friedy Manufacturing Company, Inc., Chicago/IL-USA), de secção circular para os seguintes parâmetros clínicos:

- **PROFUNDIDADE À SONDAGEM (PS):** refere-se à medida obtida em milímetros considerando a distância entre a porção mais apical sondável da bolsa periodontal e a margem gengival livre. A sondagem foi realizada nos seis pontos de cada dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, disto-lingual, lingual, mésio-lingual) (LINDLHE, 1999).
- **NÍVEL DE INSERÇÃO CLÍNICA (NIC):** refere-se à medida em milímetros determinada pela distância entre a junção cimento/esmalte e a porção mais apical sondável da bolsa periodontal, nos seis sítios de cada dente (RAMFJORD, 1974).
- **SANGRAMENTO À SONDAGEM (SS):** refere-se à presença (+) ou ausência (-) de sangramento observado durante 30 segundos, após a

primeira inserção da sonda na bolsa periodontal ou até o fundo do sulco gengival, nos seis pontos de cada dente (JOSS et al., 1994).

- **ÍNDICE DE PLACA VISÍVEL (IPV):** este índice revela a ocorrência do biofilme bacteriano claramente visível nas faces mesial, vestibular, distal e lingual dos dentes presentes, sendo representado pela porcentagem de faces com biofilme visível em relação ao número total de faces examinadas (AINAMO e BAY, 1975).

As medidas foram anotadas em ficha própria e realizadas por um único examinador previamente treinado.

#### **4.3.1.1. ÍNDICE DE EXTENSÃO E SEVERIDADE (IES) DA PERIODONTITE (P)**

Ambos os índices foram calculados utilizando os parâmetros clínicos de diagnóstico periodontal e foram consideradas medidas indicativas de patologia para níveis de NIC > 2 mm e PS > 2 mm.

A extensão da doença foi expressa pela porcentagem dos sítios examinados que exibem a doença, tanto para os parâmetros de NIC e PS.

A severidade foi calculada a partir de escores que foram atribuídos aos parâmetros NIC e PS que excederam em 2 mm. Para cada milímetro excedente foi atribuído peso 1 e então a soma dos escores foi dividida pelo número de sítios não considerados normais (CARLOS et al., 1986).

### 4.3.2. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

A partir dos dados antropométricos obtidos para os dois grupos pesquisados foram determinados o Índice de Massa Corpórea (IMC), o Índice Cintura/Quadril (IC/Q) e a Circunferência Abdominal (CA). A obtenção destes dados se deu juntamente com a coleta do material biológico para as análises laboratoriais, assim como a determinação da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD).

#### 4.3.2.1. DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC)

A quantificação do IMC foi realizada com o objetivo de classificar os indivíduos em relação ao peso corporal. Foi utilizada uma balança antropométrica, marca Filizola, com capacidade de 150 kg e escala de 100g para obtenção do peso corpóreo e da altura, que foi medida através de escala acoplada à balança, posicionando a parte superior da cabeça o mais horizontal possível, sendo solicitada ao paciente a remoção dos sapatos durante este procedimento (WHO, 2000).

O IMC foi calculado a partir dos dados obtidos: peso (Kilogramas) e altura (metros).

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (m)}}$$

Intervalo de referência: Normal:  $< 25 \text{ kg/m}^2$   
Sobrepeso: 25 a  $29,9 \text{ kg/m}^2$   
Obeso:  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (WHO, 2000).

#### **4.3.2.2. DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE CINTURA/QUADRIL (IC/Q)**

A presença de adiposidade foi determinada através do IC/Q, o qual foi estabelecido por meio da divisão da medida da circunferência do abdômen (cm), realizada na cicatriz umbilical ou no maior diâmetro da barriga, pela medida da circunferência do quadril (cm), realizada na crista ilíaca ou no trocânter maior do fêmur. Utilizamos fita métrica tomando o cuidado de posicionar corretamente a mesma, não a deixando frouxa ou exercendo pressão excessiva (VILLELA et al., 2006).

Intervalo de referência: Homem:  $< 0,9$   
Mulher:  $< 0,85$  (SCUTERI et al., 2005).

#### **4.3.2.3. DETERMINAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL(CA)**

A CA (cm) foi obtida através da medida da cintura realizada na altura da cicatriz umbilical, utilizando uma fita métrica (HAN et al., 1997).

Intervalo de referência: Homem:  $< 102 \text{ cm}$   
Mulher:  $< 88 \text{ cm}$   
(SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

### 4.3.3. DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL (PA)

A PA foi aferida por meio de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (PRISANT et al., 1995) e de acordo com técnica de medição padronizada e com o uso de manguito apropriado (PERLOFF et al., 1993).

Intervalo de referência: (CHOBANIAN et al., 2003).

| <b>CLASSIFICAÇÃO</b>          | <b>PAD (mmHg)</b> | <b>PAS (mmHg)</b> |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Normal:</b>                | 80                | 120               |
| <b>Pré-hipertensão:</b>       | 80 – 89           | 120 – 139         |
| <b>Hipertensão estágio 1:</b> | 90 - 99           | 140 - 159         |

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica.

### 4.3.4. PARÂMETROS LABORATORIAIS

#### 4.3.4.1. COLETA DOS MATERIAIS BIOLÓGICOS

Os indivíduos foram orientados previamente a fazer jejum de 12 horas para a coleta de sangue venoso no período da manhã. Em relação à coleta da urina de 24 horas, os indivíduos receberam explicação verbal e escrita sobre os procedimentos que deveriam seguir. A partir da segunda urina do dia anterior ao da coleta de sangue, deveriam guardar todo o volume urinário em recipiente adequado, mantendo-a em local fresco ou geladeira, até a última coleta que seria a primeira urina do dia seguinte, isto é, do dia da coleta de sangue. Para a coleta de sangue foram utilizados 2 tubos a vácuo de 8 mL com gel separador, sendo a mesma realizada no Laboratório de Bioquímica Clínica da Faculdade de Ciências

Farmacêuticas de Araraquara – UNESP, assim como a entrega da urina de 24 horas. As análises laboratoriais dos parâmetros bioquímicos foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas Prof. Dr. Antonio Longo do Núcleo de Atendimento à Comunidade da mesma Faculdade.

#### **4.3.4.2. PROCESSAMENTO DOS MATERIAIS BIOLÓGICOS**

Os materiais biológicos, sangue e urina, foram processados em centrífuga Excelsa Baby II, modelo 206-R-Fanem. O sangue foi centrifugado, após o tempo máximo de meia hora da coleta, por 10 minutos a 2.500 rpm para a obtenção do soro e a urina foi centrifugada por 5 minutos a 2000 rpm. O soro e a urina foram separados e aliquotados em oito amostras. O soro em diversos volumes: dois de 1,5 a 2 mL, dois de 1 mL e quatro de 0,5 mL e a urina em oito amostras de 2 mL.

Foram realizadas dosagens bioquímicas no soro e na urina de ácido úrico, da uréia e da creatinina e as dosagens séricas de CT, HDL-colesterol, TG e albumina utilizando as alíquotas de maior volume e no mesmo dia da coleta, e o restante foi imediatamente armazenado a -20°C para análises posteriores de Ma e PCR no Laboratório de Análises Clínicas da UNAERP.

#### **4.3.4.3. DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS**

As determinações de TG, CT, HDL-colesterol, uréia, ácido úrico, creatinina e albumina foram realizadas em aparelho de automação bioquímica TECHINICON RA-XT para o sistema colorimétrico e as determinações de PCR e

Ma foram realizadas em autoanalisador da DADE BEHRING BN 100 para o sistema de nefelometria.

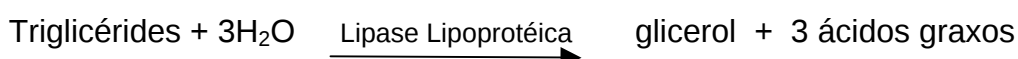
#### 4.3.4.3.1. TRIGLICERÍDES (TG)

Método: Enzimático de reações seqüenciais (RIFAI e WARNICK, 2006).

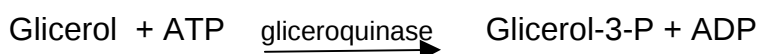
Kit: Kovalent do Brasil Ltda.

Princípio:

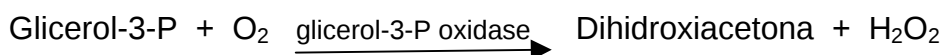
- Inicialmente a lipase catalisa a reação de hidrólise dos TG em glicerol e ácidos graxos.



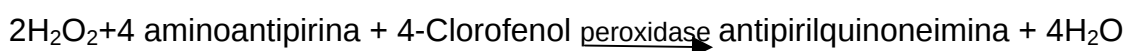
- Numa segunda reação, o glicerol é fosforilado através de uma reação que requer ATP sob a ação catalisadora da enzima gliceroquinase, resultando em glicerol-3-fosfato e adenosina difosfato.



- Nesta etapa, o glicerol-3-fosfato é oxidado formando dihidroxiacetona e peróxido de hidrogênio, na qual participa a glicerol-3-fosfato oxidase como enzima catalisadora.



- Finalmente, o peróxido de hidrogênio gerado oxida os compostos presentes no reagente (4 aminoantipirina e 4-clorofenol), reação esta catalisada pela peroxidase, formando um cromóforo que absorve em 500nm.



Intervalo de referência: Soro: < 150 mg/dL (ROBERTS et al., 2006).

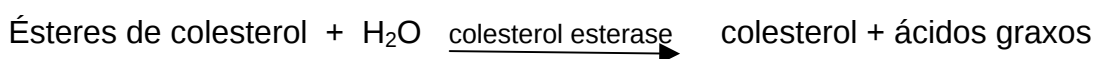
#### 4.3.4.3.2. COLESTEROL TOTAL (CT)

Método: Enzimático de colesterol-oxidase (MROZ, 2003; RIFAI e WARNICK, 2006).

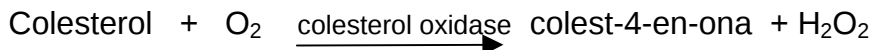
Kit: Kovalent do Brasil Ltda.

Princípio: A determinação do colesterol foi realizada através de reação de hidrólise e oxidação enzimática, como descrita abaixo:

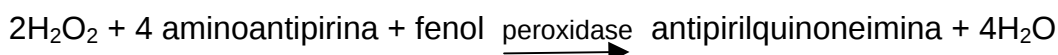
- O éster de colesterol é hidrolisado pela colesterol esterase formando colesterol e ácidos graxos.



- Em seguida, o grupo hidroxila (3-OH) do colesterol é então oxidado a uma cetona (colest-4-en-ona) com formação também de peróxido de hidrogênio, reação esta catalisada pela colesterol oxidase.



- Numa terceira reação, o peróxido de hidrogênio oxida os compostos presentes no reagente (4 aminoantipirina com fenol - acceptor de oxigênio) através da catalise da peroxidase formando um cromóforo, absorvendo em 500nm.



Intervalo de referência: Soro: 200 - 239 mg/dL (ROBERTS et al., 2006).

#### 4.3.4.3.3. HDL-COLESTEROL

Método: Direto por Inibição Seletiva (RIFAI e WARNICK, 2006).

Kit: HDL LE , Labtest Diagnóstica S. A.

Princípio:

- Foi utilizado um primeiro reagente, poliânion composto por fosfotungstato de sódio, 4-aminoantipirina e íons de magnésio que formam complexos estáveis com a superfície das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e dos quilomícrons. Os complexos formados com as partículas do HDL-colesterol não se estabilizam e ficam sujeitos à ação detergente de um segundo reagente composto por polioxietileno lauril éter, colesterol esterase, colesterol oxidase, peroxidase e N-bis (DSBmt)-m toluidina, se solubilizando e permitindo a reação com as enzimas presentes neste reagente, resultando em um pigmento que é diretamente proporcional à concentração de colesterol presente na HDL-colesterol na amostra (HALLORAN, 1999; KUBONO, 2000 e YAMAMOTO, 2000).

Intervalo de referência: Soro: Baixo: < 40 mg/dL

Elevado: ≥ 60 mg/dL (ROBERTS et al., 2006).

#### **4.3.4.3.4. VLDL-COLESTEROL**

Método: Indireto utilizando a equação de Friedewald (FRIEDEWALD et al., 1972).

$$\text{VLDL-colesterol} = \text{Triglicérides} / 5$$

Obs: Este cálculo não se aplica quando o valor do TG for igual ou maior que 400mg/dL, pois a probabilidade de erro (>10%) ultrapassa níveis aceitáveis.

Intervalo de referência: Soro: ≤ 30 mg/dL (NCEP, 2001).

#### **4.3.4.3.5. LDL-COLESTEROL**

Método: Indireto utilizando a equação de Friedewald (FRIEDEWALD et al., 1972).

$\text{LDL-colesterol} = \text{CT} - (\text{VLDL-colesterol} + \text{HDL-colesterol})$

Obs: Este cálculo não se aplica quando o valor do TG for igual ou maior que 400mg/dL, pois a probabilidade de erro (>10%) ultrapassa níveis aceitáveis.

Intervalo de referência: Soro: < 160 mg/dL (ROBERTS et al., 2006).

#### 4.3.4.3.6. ESCORES DE RISCO DE FRAMINGHAM (ERF)

O ERF é utilizado na estratificação do risco absoluto de eventos clínicos coronarianos como morte, IAM e *angina pectoris* em 10 anos. São atribuídos pontos para idade, PAS, CT, HDL-colesterol, fumo (sendo considerados qualquer número de cigarros fumados no último mês). Após o cálculo dos pontos, deve-se consultar a tabela para ambos os sexos.

##### Passo 1: IDADE

| IDADE (anos)    | 30-34 | 35-39 | 40-44 | 45-49 | 50-54 | 55-59 | 60-64 |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>HOMENS</b>   | -1    | 0     | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     |
| <b>MULHERES</b> | -9    | -4    | 0     | 3     | 6     | 7     | 8     |

##### Passo 2: COLESTEROL TOTAL

| IDADE (anos) | 20 - 39 |    | 40 - 49 |    | 50 - 59 |    | 60 - 69 |   |
|--------------|---------|----|---------|----|---------|----|---------|---|
| CT (mg/dL)   | H       | M  | H       | M  | H       | M  | H       | M |
| < 160        | 0       | 0  | 0       | 0  | 0       | 0  | 0       | 0 |
| 160 - 199    | 4       | 4  | 3       | 3  | 2       | 3  | 1       | 1 |
| 200 - 239    | 7       | 8  | 5       | 6  | 3       | 6  | 1       | 2 |
| 240 - 279    | 9       | 11 | 6       | 8  | 4       | 8  | 2       | 3 |
| ≥ 280        | 11      | 13 | 8       | 10 | 5       | 10 | 3       | 4 |

CT: Colesterol Total; H: Homem; M: Mulher

### Passo 3: FUMO

- Para não fumantes = 0
- Para fumantes, a pontuação dependerá da faixa etária.

Não incluímos a tabela em função de não termos utilizados indivíduos fumantes neste presente trabalho.

### Passo 4: HDL - COLESTEROL

| HDL-COLESTEROL (mg/dL) | ≥ 60 | 50-59 | 40-49 | < 40 |
|------------------------|------|-------|-------|------|
| <b>HOMENS</b>          | -1   | 0     | 1     | 2    |
| <b>MULHERES</b>        | -1   | 0     | 1     | 2    |

### Passo 5: PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS): não tratada

| PAS (mmHg)      | <120 | 120 - 129 | 130 - 139 | 140 -159 | ≥ 160 |
|-----------------|------|-----------|-----------|----------|-------|
| <b>HOMENS</b>   | 0    | 0         | 1         | 1        | 2     |
| <b>MULHERES</b> | 0    | 1         | 2         | 3        | 4     |

**Passo 6:** Somar os pontos e substituí-lo pelo Risco Absoluto nos próximos 10 anos (%) correspondente na tabela abaixo:

| <b>SOMA DOS PONTOS – H</b> | <0  | 0 | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16   | ≥ 17 |
|----------------------------|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|------|
| <b>RISCO – H</b>           | <1  | 1 | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 8  | 10 | 12 | 16 | 20 | 25   | ≥ 30 |
| <b>SOMA DOS PONTOS – M</b> | < 9 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | ≥ 25 |      |
| <b>RISCO - M</b>           | < 1 | 1 | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 8  | 11 | 14 | 17 | 22 | 27 | ≥ 30 |      |

H: homens; M: mulheres

O risco absoluto para eventos coronarianos em 10 anos é classificado em baixo quando o ERF é menor que 10%, médio quando o ERF está entre 10 e 20% e alto quando o ERF se encontra acima de 20% (NCEP, 2001).

#### **4.3.4.3.7. PROPORÇÕES COLESTEROL TOTAL /HDL- COLESTEROL E LDL- COLESTEROL /HDL- COLESTEROL**

Estas proporções são utilizadas para classificar o risco coronariano em baixo, padrão, moderado e alto em ambos os sexos (KANNEL et al., 1971a; 1979).

Intervalo de referência:

| HOMENS      |             |                 | MULHERES    |             |                 |
|-------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|-----------------|
| CT/HDL      | LDL/HDL     | RISCO           | CT/HDL      | LDL/HDL     | Risco           |
| $\leq 3,43$ | $\leq 1,00$ | <b>BAIXO</b>    | $\leq 3,27$ | $\leq 1,47$ | <b>Baixo</b>    |
| 3,44 – 4,97 | 1,01 – 3,55 | <b>PADRÃO</b>   | 3,28 – 4,44 | 1,48 – 3,22 | <b>Padrão</b>   |
| 4,98 – 9,55 | 3,56 – 6,25 | <b>MODERADO</b> | 4,45 – 7,05 | 3,23 – 5,03 | <b>Moderado</b> |
| $\geq 9,55$ | $\geq 6,25$ | <b>ALTO</b>     | $\geq 7,05$ | $\geq 5,03$ | <b>Alto</b>     |

#### **4.3.4.3.8. ALBUMINA SÉRICA**

Método: Verde de Bromocresol (JOHNSON, 2006).

Kit: Albumina, Labtest Diagnóstica, S.A.

. Princípio:

- O verde de bromocresol (VBC) é o corante mais utilizado para detectar albumina, pois apresenta especificidade para esta proteína. Numa única etapa, quando ambos estão em contato ocorre uma ligação iônica em pH 4,2 e nestas condições a albumina age como um cátion e o corante como

um ânion havendo a formação do complexo cromóforo albumina-VBC, absorvendo em 630nm.

Intervalo de referência: Soro: 3,5 a 5,2 g/dL (ROBERTS et al., 2006).

#### **4.3.4.3.9. PROTEÍNA C REATIVA DE ALTA SENSIBILIDADE (PCR)**

Método: Nefelometria (PASSING e BABLOK, 1983).

Kit: N Látex CRP mono, fabricado pela Dade Behring Marburg GmbH (Alemanha), importado e distribuído por DADE BEHRING LTDA.

Princípio:

- Uma reação de aglutinação ocorre quando o reagente é adicionado a uma amostra de soro onde há a presença de PCR. O reagente contém partículas de poliestireno recobertas com um anticorpo monoclonal contra PCR e estas se aglutinam às moléculas de PCR presentes na amostra.
- A determinação do teor de PCR é obtida por comparação com diluições de um padrão cuja concentração de PCR é conhecida através da quantificação da intensidade da luz dispersa no Nefelômetro Dade Behring BN 100 (DADE BEHRING, 1998).

Intervalo de referência: Soro: < 3 mg/L (RIFAI e RIDKER, 2003).

#### **4.3.4.3.10. MICROALBUMINÚRIA DE ALTA SENSIBILIDADE (Ma)**

Método: Nefelometria (PASSING e BABLOK, 1983).

Kit: N Antisoro Albumina Humana (cód. OSAL), fabricado pela Dade Behring GmbH (Alemanha), importado e distribuído por DADE BEHRING LTDA.

Princípio:

- Por meio de uma reação imunoquímica onde a albumina humana contida na amostra de urina de 24 horas reage com os anticorpos específicos para a albumina humana ocorrendo a formação de imunocomplexos.
- O analisador emite um feixe de luz que passa pela amostra e no momento em que este feixe de luz se encontra com os imunocomplexos ocorre a sua dispersão. A intensidade da luz dispersada no Nefelômetro Dade Behring BN 100 surge em função da concentração de albumina humana presente na amostra. Desta forma, a determinação é obtida através da comparação com um padrão de concentração conhecida (DADE BEHRING, 1997).

Intervalo de referência: < 6,9 mg/24hs (KLAUSEN et al., 2004).

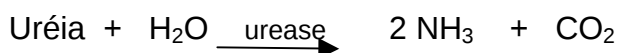
#### 4.3.4.3.11. URÉIA

Método: Enzimático UV (LAMB et al., 2006).

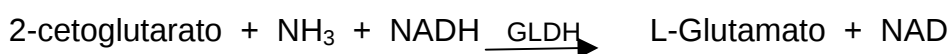
Kit: Uréia UV, Labtest Diagnóstica S. A.

Princípio:

- A uréia é inicialmente hidrolisada pela ação catalisadora da urease produzindo amônia e dióxido de carbono.



- Numa fase seguinte, a amônia reage com 2-cetoglutarato e NADH, sob a ação da glutamato desidrogenase (GLDH), através de uma reação de oxidação, transformando NADH em NAD. A concentração de uréia é diretamente proporcional à queda da absorbância de NADH em 340 nm.



Intervalo de referência: Soro: 15 a 40 mg/dL

Urina: 26 a 43 g/24 hs (SHEPHARD et al., 1981).

#### 4.3.4.3.12. ÁCIDO ÚRICO

Método: Enzimático da uricase (LAMB et al., 2006).

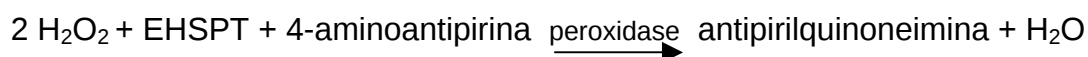
Kit: Kovalent do Brasil Ltda.

Princípio:

- Numa primeira reação, a uricase age na oxidação do ácido úrico produzindo peróxido de hidrogênio, dióxido de carbono e alantoína.



- Nesta etapa, o peróxido de hidrogênio em presença da peroxidase oxida o cromógeno N-Etil-N-(2-Hidroxil-3-Sulfopropil) n-Toluidina (EHSPT) para formar um cromóforo, absorvendo em 555 nm.



Intervalo de referência: Soro: Homem: 3,5 a 7,2 mg/dL

Mulher: 2,6 a 6,0 mg/dL

Urina: < 1000mg/dL (ROBERTS et al., 2006).

#### 4.3.4.3.13. CREATININA

Método: Lustosa Basques (LAMB et al., 2006).

Kit: Creatinina K, Labtest Diagnóstica S. A.

Princípio:

- Na primeira fase deste método, a creatinina e os demais componentes presentes no soro ou na urina como glicose, proteínas, ácido ascórbico, corpos cetônicos e outros reagem com a solução de picrato em meio básico formando complexo cromóforo, sendo de importância fundamental o controle da temperatura para a formação destes complexos, absorvendo

em 510nm. Esta reação é conhecida como reação de Jaffé e tem como característica a não especificidade para o complexo creatinina-picrato.

- Numa fase seguinte, é adicionado ácido acético que abaixa o pH do meio para um valor em torno de 5,0 havendo a decomposição dos complexos creatinina-picrato.
- Novamente é realizada leitura da absorbância dos complexos que permaneceram na amostra, absorbância esta que deve estar diminuída em relação à anterior.
- A determinação da creatinina se dá pela variação entre as duas leituras.

Intervalo de referência: Soro: Homem: 0,9 a 1,3 mg/dL

Mulher: 0,6 a 1,1 mg/dL (ROBERTS et al., 2006).

Urina: Homem: 21 a 26 mg/kg/24hs

Mulher: 16 a 22 mg/kg/24hs (OWEN et al., 1954).

#### **4.3.4.3.14. FILTRAÇÃO GLOMERULAR RENAL (FGR)**

##### **I - CLEARANCE DE CREATININA (CLCreat)**

- O CLCreat foi determinado a partir de uma coleta de urina de 24 horas para a obtenção do volume minuto (VM) que é o volume urinário de 24 horas em mL/1440 min e a dosagem da creatinina do soro (S) e da urina (U) em mg/dL (NOGUEIRA et al., 1990).

$$\text{CLCreat (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{U \times VM \times 1,73}{S \times A}$$

S x A

- A superfície corporal (A) em m<sup>2</sup> foi calculada pelo peso (P) em kg e pela altura (H) em cm (KLAUSEN et al, 2004).

$$A = P^{(0,425)} \times H^{(0,725)} \times 0,007184$$

## II – EQUAÇÃO ABREVIADA DO ESTUDO DA “MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE (MDRD2)”

- O cálculo da FGR pela equação MDRD2 utiliza a determinação da creatinina no soro (S), a idade (I) e o sexo (JOHNSON et al., 2004b).

**MDRD2** (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) =  $186 \times S^{(-1,154)} \times I^{(-0,203)} \times (0,742 \text{ se for mulher}) \times (1,21 \text{ se for negro})$ .

Obs: O fator de correção para negros não é necessário para a população brasileira, e por esta razão não foi aplicado neste trabalho (NOBREGA et al., 2006).

Intervalo de referência:

**FGR:** 35 – 44 anos: 74 a 138 mL/min/1,73m<sup>2</sup>

45 – 54 anos: 74 a 129 mL/min/1,73m<sup>2</sup>

55 – 64 anos: 69 a 122 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (ROBERTS et al., 2006).

### 4.3.4.3.15. PROPORÇÃO DE ALBUMINA / CREATININA (Alb/Creat)

Utilizamos uma adaptação do método original (ALVES, 2004), onde:

- A determinação da albumina (mg) na urina foi realizada a partir de uma alíquota de urina de 24 horas (ao invés de uma coleta única) pelo mesmo método quantitativo utilizado na determinação da Ma.

- A determinação da creatinina numa alíquota de urina de 24 horas que já havia sido realizada, foi transformada de mg para grama (g).

Intervalo de referência:  $\leq 30\text{mg/g}$  (JOHNSON et al., 2004a, b).

#### **4.3.5. METODOLOGIA ESTATÍSTICA**

O teste qui-quadrado foi empregado para avaliar associação entre variáveis categóricas: grupos (ausência ou presença de DP) e as classificações de parâmetros de interesse (Baixo, Padrão, Moderado ou Alto) ou em relação aos intervalos dos valores de referência de parâmetros (dentro ou fora do intervalo), levando em conta o número (frequência) de indivíduos em cada categoria.

Para as variáveis quantitativas foi empregado o teste t de Student de comparação de médias, quando se comprovou a homogeneidade de variâncias e normalidade dos erros experimentais (e consequentemente das variáveis em análise). Se essas condições não se verificaram, pelo menos aproximadamente, utilizamos a transformação logarítmica, de modo a viabilizar a aplicação do teste t de Student. Em último caso foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para a comparação dos grupos.

Para a análise do grau de correlação entre duas variáveis foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson.

Em todos os testes adotou-se o nível de 5% de significância.

## **5. RESULTADOS**

O grupo sem periodontite (GSP) foi formado por 13 homens e 17 mulheres e o grupo com periodontite (GCP) foi formado por 14 mulheres e 16 homens (Tabela 1). Portanto, houve um equilíbrio razoável entre ambos os grupos quanto ao gênero dos integrantes, os quais possuem o mesmo número de indivíduos (n=30).

Em relação à faixa etária encontramos um valor de média  $\pm$  desvio padrão para o GSP igual a  $43 \pm 5$  anos, enquanto que para o GCP obtivemos  $46 \pm 6$  anos, não ocorrendo portanto diferença significativa entre as faixas etárias médias (Tabela 1).

**Tabela 1:** Gênero e Faixa Etária dos Indivíduos Sem e Com Periodontite.

|        |               | GÊNERO <sup>a</sup> |      | FAIXA ETÁRIA <sup>b</sup> |
|--------|---------------|---------------------|------|---------------------------|
| GRUPOS | CLASSIFICAÇÃO | Fr                  | %    | MÉDIA $\pm$ DP            |
| GSP    | F             | 17                  | 56,7 | $43 \pm 5$                |
|        | M             | 13                  | 43,3 | $43 \pm 5$                |
|        | F + M         | 30                  | 100  | $43 \pm 5$                |
| GCP    | F             | 14                  | 46,7 | $46 \pm 5$                |
|        | M             | 16                  | 53,3 | $46 \pm 6$                |
|        | F + M         | 30                  | 100  | $46 \pm 6$                |

GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite; Fr: Frequência representa o n<sup>o</sup> de indivíduos femininos (F) e masculinos (M). Análise estatística: <sup>a</sup> Teste qui-quadrado; <sup>b</sup> Teste t de Student ( $p < 0,05$ ).

Na Tabela 2 apresentamos os parâmetros avaliados pelo exame clínico de diagnóstico periodontal: o número de dentes presentes na cavidade bucal, a PS, o NIC e os índices de SS e de placa visível (IPV), os quais revelaram diferença significativa entre os grupos. Com exceção do número de dentes e sítios rasos para os parâmetros PS e NIC, os demais parâmetros apresentaram valores maiores no GCP ( $p=0,006$ ).

A análise da PS e o NIC, distribuídos nas categorias rasos ( $< 3\text{mm}$ ), médios ( $3\text{-}5\text{mm}$ ) e profundos ( $\geq 6\text{mm}$ ), revelou: alta porcentagem de sítios rasos no GSP e no GCP, a maioria dos sítios para a PS e o NIC distribuídos entre rasos e médios, e um valor mediano de 9,4% de sítios profundos para a PS e 13% para o NIC.

Os resultados relativos ao IES da P segundo os parâmetros NIC e PS maiores que 2 mm podem ser verificados na Tabela 3. Nota-se que o grupo experimental (GCP) possui o centro da distribuição significativamente maior quanto aos quatro parâmetros analisados ( $p=0,001$ ).

Na Tabela 4 encontram-se os valores de média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo dos valores obtidos de parâmetros antropométricos e de PA. O presente estudo avaliou os parâmetros antropométricos que pudessem revelar características relacionadas à obesidade. Em relação ao peso, não foi notado diferença estatística entre os grupos. Também comparamos o IMC, o IC/Q e a CA representada pela medida da cintura e não encontramos relação com a P. Como pode ser observado, encontramos na comparação das médias entre os grupos, diferença apenas nos parâmetros PAS e PAD ( $p=0,005$ ), verificando-se valores maiores para o grupo experimental (GCP), onde a PAS e a PAD se enquadraram numa faixa correspondente à pré-hipertensão.

**Tabela 2:** Parâmetros Avaliados pelo Exame Clínico de Diagnóstico Periodontal dos Indivíduos Sem e Com Periodontite.

| PARÂMETROS                 | GSP        |         |      |      | GCP         |         |      |         |
|----------------------------|------------|---------|------|------|-------------|---------|------|---------|
|                            | MÉDIA (DP) | MEDIANA | MÍN. | MÁX. | MÉDIA (DP)  | MEDIANA | MÍN. | MÁX.    |
| <b>Nº DENTES PRESENTES</b> | 28,0 (3,0) | 28      | 22   | 32   | 25,0 (4,0)  | 26      | 14   | 32 *    |
| <b>PS (% de sítios)</b>    |            |         |      |      |             |         |      |         |
| < 3 mm                     | 92,8 (5,7) | 95,0    | 79,0 | 99,4 | 46,9 (16,1) | 47,2    | 17,5 | 74,0 *  |
| 3 – 5 mm                   | 7,2 (5,7)  | 5,1     | 0,6  | 21,0 | 42,8 (14,6) | 44,9    | 19,0 | 76,3 *  |
| ≥ 6 mm                     | 0 (0)      | 0       | 0    | 0    | 9,8 (6,5)   | 9,4     | 2,3  | 28,4 *  |
| <b>NIC (% de sítios)</b>   |            |         |      |      |             |         |      |         |
| < 3 mm                     | 89,9 (7,0) | 92,4    | 72,0 | 98,6 | 35,1 (15,1) | 37,6    | 0,6  | 57,1 *  |
| 3 – 5 mm                   | 9,0 (7,0)  | 7,0     | 1,0  | 28,0 | 46,0 (11,0) | 46,0    | 20,0 | 65,0 *  |
| ≥ 6 mm                     | 0 (0)      | 0       | 0    | 2,0  | 17,0 (12,0) | 13,0    | 3,0  | 50,0 *  |
| <b>SS (% de sítios)</b>    | 6,0 (6,0)  | 4,0     | 0    | 20,0 | 51,0 (30,0) | 43,0    | 9,0  | 100,0 * |
| <b>IPV (% de sítios)</b>   | 16,0 (7,0) | 16,0    | 0    | 33,0 | 68,0 (34,0) | 64,0    | 0    | 100,0 * |

GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite; DP: desvio padrão; MÍN: mínimo; MÁX: máximo; PS:profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica; SS: sangramento à sondagem; IPV: índice de placa visível. \* Diferença significativa entre os grupos: Teste de Mann-Whitney (p = 0,006).

**Tabela 3:** Índice de Extensão e Severidade (IES) da Periodontite quanto aos Parâmetros Avaliados pelo Exame Clínico de Diagnóstico Periodontal de Indivíduos Sem e Com Periodontite.

| PARÂMETROS                         | GRUPO      | MEDIANA | MÍNIMO | MÁXIMO |          |
|------------------------------------|------------|---------|--------|--------|----------|
| <b>NIC<sup>a</sup></b>             |            |         |        |        |          |
| <b>EXTENSÃO<sup>c</sup> (%)</b>    | <b>GSP</b> | 7,63    | 1,28   | 28,00  |          |
|                                    | <b>GCP</b> | 62,44   | 42,86  | 99,38  | <b>*</b> |
| <b>SEVERIDADE<sup>d</sup> (mm)</b> | <b>GSP</b> | 1,00    | 1,00   | 2,27   |          |
|                                    | <b>GCP</b> | 2,58    | 1,45   | 4,50   | <b>*</b> |
| <b>PS<sup>b</sup></b>              |            |         |        |        |          |
| <b>EXTENSÃO<sup>c</sup> (%)</b>    | <b>GSP</b> | 5,23    | 0,60   | 20,97  |          |
|                                    | <b>GCP</b> | 52,82   | 26,00  | 82,46  | <b>*</b> |
| <b>SEVERIDADE<sup>d</sup> (mm)</b> | <b>GSP</b> | 1,00    | 1,00   | 1,40   |          |
|                                    | <b>GCP</b> | 2,25    | 1,39   | 3,62   | <b>*</b> |

NIC: nível de inserção clínica; GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite; PS: profundidade de sondagem; <sup>a</sup> o melhor indicador da perda de inserção óssea do elemento dental pela DP; <sup>b</sup> quanto mais profundo, maior é o risco da DP evoluir e da presença da inflamação, principalmente quando o sangramento está presente; <sup>c</sup> a % de sítios afetados em relação ao todo; <sup>d</sup> indica o quanto além de 2 mm (normal) foi verificado de profundidade ou de perda óssea no exame clínico bucal; \*Diferença significativa entre os grupos: Teste de Mann-Whitney (p = 0,001).

**Tabela 4:** Parâmetros Antropométricos e Pressões Arteriais de Indivíduos Sem e Com Periodontite.

| PARÂMETROS                    | GRUPOS     | MÉDIA | DESVIO PADRÃO | MED. | MÍN. | MÁX.  | INTERVALO DE REFERÊNCIA                                          |
|-------------------------------|------------|-------|---------------|------|------|-------|------------------------------------------------------------------|
| <b>PESO (kg)</b>              | <b>GSP</b> | 70,7  | 14,0          | 71,9 | 45,2 | 111,0 |                                                                  |
|                               | <b>GCP</b> | 72,6  | 14,8          | 71,2 | 43,5 | 109,1 |                                                                  |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>GSP</b> | 25,3  | 3,7           | 25,0 | 17,3 | 37,5  | Normal: < 25                                                     |
|                               | <b>GCP</b> | 27,1  | 4,4           | 26,9 | 19,4 | 35,7  | Sobrepeso: 25 – 29,9<br>Obeso: > 30                              |
| <b>CINTURA/ QUADRIL</b>       | <b>GSP</b> | 0,88  | 0,07          | 0,89 | 0,76 | 1,01  | H < 0,9; M < 0,85                                                |
|                               | <b>GCP</b> | 0,91  | 0,07          | 0,89 | 0,79 | 1,12  |                                                                  |
| <b>CINTURA (cm)</b>           | <b>GSP</b> | 89,9  | 11,7          | 91,0 | 67,5 | 120,0 | H < 102; M < 88                                                  |
|                               | <b>GCP</b> | 94,1  | 11,9          | 93,0 | 64,0 | 116,5 |                                                                  |
| <b>PAD (mmHg)</b>             | <b>GSP</b> | 76    | 8             | 79   | 60   | 98    | Normal: < 80                                                     |
|                               | <b>GCP</b> | 86*   | 10            | 88   | 68   | 99    | Pré-Hipertensão: 80 – 89<br>Hipertensão: 90 - 99 (estágio 1)     |
| <b>PAS (mmHg)</b>             | <b>GSP</b> | 115   | 11            | 110  | 100  | 140   | Normal: < 120                                                    |
|                               | <b>GCP</b> | 126*  | 15            | 126  | 100  | 150   | Pré-Hipertensão: 120 – 139<br>Hipertensão: 140 – 159 (estágio 1) |

GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite; MED: mediana; MÍN: mínimo; MÁX: máximo; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal; H: homem; M: mulher. \* Diferença significativa entre os grupos: Teste t de Student (p = 0,005).

Observa-se, na Tabela 5, associação entre a P e a PAD ( $p=0,002$ ). A porcentagem de indivíduos com hipertensão (estágio 1) é bem maior no grupo de indivíduos com P, chegando a quase 50%. Ainda que a porcentagem de indivíduos com HP quanto ao PAS seja maior nos GCP, não foi possível detectar evidência de associação significativa entre a PAS e os grupos, portanto este resultado não acompanhou o que se observou na Tabela 4 em relação à PAS e a P, provavelmente em função do número de amostragem. Desta forma comprovou-se que os 48% do GCP (12 indivíduos) com HP de PAD são os 28% (7 indivíduos) com HP de PAS e 20% (5 indivíduos) com pré-hipertensão de PAS do GCP. Em relação ao IMC, observamos mais indivíduos obesos no GCP, apesar dos três índices relacionados aos parâmetros antropométricos não estarem associados à P e em relação ao IC/Q e CA ocorreu uma distribuição entre os grupos mais equilibrada.

Na Tabela 6 estão apresentados os valores de média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo das determinações dos lipídeos séricos: TG, CT, Lipoproteínas HDL-colesterol, VLDL-Colesterol e LDL-colesterol e das proporções Colesterol total/ HDL-colesterol (CT/HDL-colesterol) e LDL-colesterol/HDL-colesterol dos indivíduos sem e com P. A comparação das médias dos dois grupos não apontou diferença para nenhum dos parâmetros avaliados ( $p > 0,05$ ).

A análise dos resultados de frequências absolutas e percentuais de valores dos parâmetros lipídicos séricos em ambos os grupos GSP e GCP que se enquadraram dentro ou fora dos intervalos de valores de referência desses parâmetros encontra-se na Tabela 7. Não houve evidência para nenhum dos parâmetros de que a frequência de observações nos intervalos de valores de referência dependa do tipo de grupo, ou seja, sem ou com P.

**Tabela 5:** Frequência e Percentual de Indivíduos Sem e Com Periodontite em Relação à Classificação e seus Respectivos Intervalos de Valores de Referência de Parâmetros Antropométricos e das Pressões Arteriais.

| PARÂMETROS               | CLASSIFICAÇÃO   | GSP |      | GCP |      |
|--------------------------|-----------------|-----|------|-----|------|
|                          |                 | FR  | %    | FR  | %    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | Normal          | 15  | 50,0 | 10  | 33,3 |
|                          | Sobrepeso       | 14  | 46,7 | 14  | 46,7 |
|                          | Obeso           | 1   | 3,3  | 6   | 20,0 |
| Cintura/quadril          | no IR           | 10  | 33,3 | 11  | 36,7 |
|                          | > IR            | 20  | 66,7 | 19  | 63,3 |
| Cintura (cm)             | no IR           | 21  | 70,0 | 16  | 53,3 |
|                          | > IR            | 9   | 30,0 | 14  | 46,7 |
| PAD* (mmHg)              | Normal          | 15  | 50,0 | 9   | 36,0 |
|                          | Pré-Hipertensão | 13  | 43,3 | 4   | 16,0 |
|                          | Hipertensão     | 2   | 6,7  | 12  | 48,0 |
| PAS (mmHg)               | Normal          | 19  | 63,3 | 9   | 36,0 |
|                          | Pré-Hipertensão | 9   | 30,0 | 9   | 36,0 |
|                          | Hipertensão     | 2   | 6,7  | 7   | 28,0 |

GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite; IR: intervalo de referência; Fr= frequência, a qual representa o no de indivíduos que apresentaram valores dentro (no IR), abaixo (< IR) ou acima (> IR) do intervalo de referência; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; IMC: índice de massa corporal. Análise estatística: Teste qui-quadrado; \* Associação significativa entre PAD e GCP (p=0,002).

**Tabela 6:** Níveis Séricos de Triglicérides, Colesterol Total, Lipoproteínas e de proporções do Colesterol Total/HDL-colesterol e do LDL-colesterol/HDL-colesterol de Indivíduos Sem e Com Periodontite.

| PARÂMETROS                                         | GRUPOS     | MÉDIA | DESVIO<br>PADRÃO | MEDIANA | MÍNIMO | MÁXIMO |
|----------------------------------------------------|------------|-------|------------------|---------|--------|--------|
| <b>TRIGLICÉRIDES<sup>a</sup></b><br>(mg/dL)        | <b>GSP</b> | 116   | 55               | 103     | 51     | 314    |
|                                                    | <b>GCP</b> | 115   | 63               | 91      | 41     | 339    |
| <b>COLESTEROL<br/>TOTAL</b><br>(mg/dL)             | <b>GSP</b> | 210   | 33               | 212     | 146    | 276    |
|                                                    | <b>GCP</b> | 199   | 36               | 190     | 141    | 300    |
| <b>HDL-<br/>COLESTEROL</b><br>(mg/dL)              | <b>GSP</b> | 56    | 13               | 52      | 33     | 89     |
|                                                    | <b>GCP</b> | 52    | 13               | 50      | 34     | 85     |
| <b>VLDL-<br/>COLESTEROL<sup>a</sup></b><br>(mg/dL) | <b>GSP</b> | 23,2  | 10,9             | 20,5    | 10,4   | 62,8   |
|                                                    | <b>GCP</b> | 23,2  | 12,5             | 18,1    | 8,2    | 67,8   |
| <b>LDL-<br/>COLESTEROL</b><br>(mg/dL)              | <b>GSP</b> | 131,0 | 27,8             | 130,3   | 77,0   | 188,8  |
|                                                    | <b>GCP</b> | 124,0 | 30,9             | 121,5   | 67,0   | 186,2  |
| <b>CT/HDL</b>                                      | <b>GSP</b> | 3,90  | 0,93             | 3,71    | 2,34   | 6,33   |
|                                                    | <b>GCP</b> | 4,03  | 1,10             | 3,90    | 2,49   | 7,08   |
| <b>LDL/HDL</b>                                     | <b>GSP</b> | 2,45  | 0,73             | 2,33    | 1,15   | 4,27   |
|                                                    | <b>GCP</b> | 2,54  | 0,91             | 2,40    | 1,12   | 5,12   |

GSP:grupo sem periodontite; GCP:grupo com periodontite; CT:colesterol total.Análise estatística: Teste t de Student ( $p < 0,05$ ) e <sup>a</sup> Teste t de Student aplicado aos dados transformados em logaritmo.

**Tabela 7:** Frequência e Percentual de Indivíduos Sem e Com Periodontite dos Parâmetros Lipídicos Séricos em Função dos Respectivos Intervalos de Valores de Referência.

| PARÂMETROS                         | CLASSIFI-<br>CAÇÃO | GSP |      | GCP |      | IR                      |
|------------------------------------|--------------------|-----|------|-----|------|-------------------------|
|                                    |                    | Fr  | %    | Fr  | %    |                         |
| <b>TRIGLICÉRIDES</b><br>(mg/dL)    | no IR              | 24  | 80,0 | 21  | 70,0 | < 150                   |
|                                    | > IR               | 6   | 20,0 | 9   | 30,0 |                         |
| <b>COLESTEROL TOTAL</b><br>(mg/dL) | < IR               | 12  | 40,0 | 17  | 56,7 | 200 – 239               |
|                                    | no IR              | 12  | 40,0 | 9   | 30,0 |                         |
|                                    | > IR               | 6   | 20,0 | 4   | 13,3 |                         |
| <b>HDL-COLESTEROL</b><br>(mg/dL)   | < IR               | 3   | 10,0 | 6   | 20,0 | Baixo < 40<br>Alto > 60 |
|                                    | no IR              | 16  | 53,3 | 18  | 60,0 |                         |
|                                    | > IR               | 11  | 36,7 | 6   | 20,0 |                         |
| <b>VLDL-COLESTEROL</b><br>(mg/dL)  | no IR              | 25  | 83,3 | 21  | 70,0 | ≤ 30                    |
|                                    | > IR               | 5   | 16,7 | 9   | 30,0 |                         |
| <b>LDL-COLESTEROL</b><br>(mg/dL)   | no IR              | 25  | 83,3 | 26  | 86,7 | < 160                   |
|                                    | >. IR              | 5   | 16,7 | 4   | 13,3 |                         |

GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite; IR: intervalo de referência; Fr = frequência, a qual representa o n° de indivíduos que apresentaram valores dentro (no IR), abaixo(< IR) ou acima (> IR) do intervalo de referência. Análise estatística: Teste qui-quadrado ( $p < 0,05$ ).

Na Tabela 8 são mostradas as frequências absolutas e percentuais de indivíduos do grupo controle (GSP) e do grupo experimental (GCP) que se enquadraram nas diversas classificações do risco coronariano em função das proporções de CT/HDL-colesterol e de LDL-colesterol/HDL-colesterol que justificam o risco baixo, padrão, moderado ou alto e também a avaliação do ERF que justificam o risco baixo, médio e elevado. A análise estatística não evidenciou associação entre a P e o risco coronariano baseado nas proporções CT/HDL e de LDL/HDL ( $p > 0,05$ ), assim como seguindo os critérios do ERF, observamos que os indivíduos do GSP e do GCP apresentaram baixo risco para eventos coronarianos em 10 anos.

Na tabela 9 podem ser verificados os parâmetros séricos e urinários de avaliação de FR de Indivíduos Sem Periodontite (GSP) e de Indivíduos Com Periodontite (GCP). As comparações entre ambos os grupos para os parâmetros de FGR: CLCreat (média) e MDRD2 (mediana), e a Proporção de Albumina/Creatinina urinárias (mediana) e os demais parâmetros (médias) mostraram valores semelhantes ( $p > 0,05$ ).

Na tabela 10 são apresentadas as frequências absolutas e percentuais de valores dos parâmetros indicadores de FR de indivíduos dos grupos controle (GSP) e experimental (GCP) encontrados dentro e fora dos intervalos de valores de referência desses parâmetros. Pode ser verificado que seja qual for o parâmetro em análise, não há evidência de que a frequência de determinações que se situaram no intervalo de referência ou fora do mesmo esteja associada ao fato do Indivíduo ser portador ou não de P ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 8:** Frequência, Percentual e Classificação do Risco Coronariano dos Indivíduos Sem e Com Periodontite quanto às Proporções de CT/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol e Escore de Risco de Framingham.

| GRUPOS | CLASSIFI-<br>CAÇÃO<br>DE RC | CT/HDL |      |                                  | LDL/HDL |      |                                  | RC |      |    | ERF |          |    |
|--------|-----------------------------|--------|------|----------------------------------|---------|------|----------------------------------|----|------|----|-----|----------|----|
|        |                             | Fr     | %    | IR                               | Fr      | %    | IR                               | Fr | %    | IR | Fr  | %        | IR |
|        |                             |        |      |                                  |         |      |                                  |    |      |    |     |          |    |
| GSP    | BAIXO                       | 9      | 30,0 | M ≤ 3,43<br>F ≤ 3,27             | 2       | 6,7  | M ≤ 1,00<br>F ≤ 1,47             | 9  | 30,0 | 30 | 100 | < 10%    |    |
|        | PADRÃO                      | 16     | 53,3 | M: 3,44 – 4,97<br>F: 3,28 – 4,44 | 25      | 83,3 | M: 1,01 – 3,55<br>F: 1,48 – 3,22 | 16 | 53,3 |    |     |          |    |
|        | MÉDIO                       |        |      |                                  |         |      |                                  |    |      | 0  | 0   | 10 – 20% |    |
|        | MODERADO                    | 5      | 16,7 | M: 4,98 – 9,55<br>F: 4,45 – 7,05 | 3       | 10,0 | M: 3,56 – 6,25<br>F: 3,23 – 5,03 | 5  | 16,7 |    |     |          |    |
|        | ALTO                        | 0      | 0,0  | M ≥ 9,55<br>F ≥ 7,05             | 0       | 0,0  | M ≥ 6,25<br>F ≥ 5,03             | 0  | 0,0  | 0  | 0   | > 20%    |    |
| GCP    | BAIXO                       | 9      | 30,0 | M ≤ 3,43<br>F ≤ 3,27             | 2       | 6,7  | M ≤ 1,00<br>F ≤ 1,47             | 9  | 30,0 | 30 | 100 | < 10%    |    |
|        | PADRÃO                      | 14     | 46,7 | M: 3,44 – 4,97<br>F: 3,28 – 4,44 | 22      | 73,3 | M: 1,01 – 3,55<br>F: 1,48 – 3,22 | 14 | 46,7 |    |     |          |    |
|        | MÉDIO                       |        |      |                                  |         |      |                                  |    |      | 0  | 0   | 10 – 20% |    |
|        | MODERADO                    | 7      | 23,3 | M: 4,98 – 9,55<br>F: 4,45 – 7,05 | 6       | 20,0 | M: 3,56 – 6,25<br>F: 3,23 – 5,03 | 7  | 23,3 |    |     |          |    |
|        | ALTO                        | 0      | 0,0  | M ≥ 9,55<br>F ≥ 7,05             | 0       | 0,0  | M ≥ 6,25<br>F ≥ 5,03             | 0  | 0,0  | 0  | 0   | > 20%    | 88 |

GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite; CT: colesterol total; RC: risco coronariano; ERF: escore de risco de Framingham; IR: intervalo de referência; Fr: frequência, a qual representa o nº de indivíduos que apresentam valores de CT/HDL e LDL/HDL que justificam risco baixo, padrão, moderado ou alto; M: masculino e F: feminino. Análise estatística: Teste qui-quadrado (p< 0,05).

**Tabela 9:** Parâmetros Séricos e Urinários de Avaliação de Função Renal de Indivíduos Sem e Com Periodontite.

| PARÂMETROS                                                              | GRUPOS     | MÉDIA | DESVIO PADRÃO | MEDIANA | MÍNIMO | MÁXIMO |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|-------|---------------|---------|--------|--------|
| <b>Albumina sérica</b><br>(g/dL)                                        | <b>GSP</b> | 4,9   | 0,5           | 5,0     | 3,4    | 5,8    |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 4,7   | 0,4           | 4,7     | 4,1    | 5,6    |
| <b>Creatinina sérica</b><br>(mg/dL)                                     | <b>GSP</b> | 0,9   | 0,2           | 0,9     | 0,6    | 1,3    |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 1,0   | 0,2           | 1,0     | 0,7    | 1,3    |
| <b>Creatinina urinária<sup>a</sup></b><br>(mg/24h)                      | <b>GSP</b> | 18,45 | 4,30          | 18,09   | 11,44  | 29,02  |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 17,14 | 4,75          | 16,33   | 10,31  | 32,99  |
| <b>Ácido úrico sérico</b><br>(mg/dL)                                    | <b>GSP</b> | 4,3   | 1,7           | 4,1     | 1,3    | 8,0    |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 4,9   | 2,1           | 5,0     | 1,4    | 8,9    |
| <b>Ácido úrico urinário</b><br>(mg/24hs)                                | <b>GSP</b> | 542,2 | 219,0         | 520,1   | 194,6  | 1089,0 |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 526,5 | 222,1         | 471,1   | 203,5  | 1055,0 |
| <b>Uréia sérica</b><br>(mg/dL)                                          | <b>GSP</b> | 30    | 9             | 30      | 12     | 48     |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 29    | 10            | 28      | 17     | 59     |
| <b>Uréia urinária<sup>a</sup></b><br>(g/24h)                            | <b>GSP</b> | 25,9  | 8,0           | 23,5    | 13,1   | 44,6   |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 24,5  | 11,0          | 23,8    | 9,0    | 52,8   |
| <b>Volume da Urina de 24h (mL)</b>                                      | <b>GSP</b> | 1600  | 769           | 1368    | 475    | 3300   |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 1402  | 626           | 1405    | 490    | 2700   |
| <b>Albumina/Creatinina urinária<sup>b</sup></b> (mg/g)                  | <b>GSP</b> | 4,87  | 3,25          | 4,25    | 1,42   | 16,21  |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 5,53  | 4,72          | 4,36    | 1,16   | 20,85  |
| <b>FGR</b>                                                              |            |       |               |         |        |        |
| <b>Clearance Creatinina<sup>a</sup></b><br>(mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) | <b>GSP</b> | 93,68 | 22,05         | 90,59   | 60,01  | 146,47 |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 85,28 | 21,74         | 79,72   | 52,40  | 149,40 |
| <b>MDRD2<sup>b</sup></b><br>(mL/min/1,73m <sup>2</sup> )                | <b>GSP</b> | 81,27 | 13,28         | 77,57   | 62,90  | 115,43 |
|                                                                         | <b>GCP</b> | 78,16 | 12,03         | 76,96   | 62,62  | 127,40 |

GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite; FGR: filtração glomerular renal; MDRD2: equação preditora de avaliação da filtração glomerular renal. Análise estatística: Teste t de Student ( $p < 0,05$ ); <sup>a</sup> Teste t de Student aplicado aos dados transformados em logaritmo ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 10:** Frequência e Percentual de Parâmetros Bioquímicos Séricos e Urinários Relacionados à Função Renal de Indivíduos Sem e Com Periodontite em Função dos Respetivos Intervalos de Valores de Referência.

| PARÂMETROS                                           | CLASSIFI-<br>CAÇÃO | GSP |       | GCP |       | IR                                                                         |
|------------------------------------------------------|--------------------|-----|-------|-----|-------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |                    | Fr  | %     | Fr  | %     |                                                                            |
| Albumina sérica<br>(g/dL)                            | < IR               | 1   | 3,3   | 0   | 0,0   | 3,5 – 5,2                                                                  |
|                                                      | no IR              | 21  | 70,0  | 25  | 83,3  |                                                                            |
|                                                      | > IR               | 8   | 26,7  | 5   | 16,7  |                                                                            |
| Creatinina sérica<br>(mg/dL)                         | < IR               | 1   | 3,3   | 1   | 3,3   | H: 0,9 – 1,3<br>M: 0,6 – 1,1                                               |
|                                                      | no IR              | 29  | 96,7  | 29  | 96,7  |                                                                            |
|                                                      | > IR               | 0   | 0,0   | 0   | 0,0   |                                                                            |
| Creatinina urinária<br>(mg/kg/24hs)                  | < IR               | 16  | 53,3  | 20  | 66,7  | H: 21 – 26<br>M: 16 - 22                                                   |
|                                                      | no IR              | 11  | 36,7  | 9   | 30,0  |                                                                            |
|                                                      | > IR               | 3   | 10,0  | 1   | 3,3   |                                                                            |
| Ácido úrico sérico<br>(mg/dl)                        | < IR               | 4   | 13,3  | 5   | 16,7  | H: 3,5 – 7,2<br>M: 2,6 – 6,0                                               |
|                                                      | no IR              | 23  | 76,7  | 21  | 70,0  |                                                                            |
|                                                      | > IR               | 3   | 10,0  | 4   | 13,3  |                                                                            |
| Ácido úrico<br>urinário(mg/24hs)                     | no IR              | 28  | 93,3  | 29  | 96,7  | < 1000                                                                     |
|                                                      | > IR               | 2   | 6,7   | 1   | 3,3   |                                                                            |
| Uréia sérica<br>(mg/dL)                              | < IR               | 1   | 3,3   | 0   | 0,0   | 15 – 40                                                                    |
|                                                      | no IR              | 25  | 83,3  | 25  | 83,3  |                                                                            |
|                                                      | > IR               | 4   | 13,3  | 5   | 16,7  |                                                                            |
| Uréia urinária<br>(g/24hs)                           | < IR               | 17  | 56,7  | 18  | 60,0  | 26 - 43                                                                    |
|                                                      | no IR              | 12  | 40,0  | 8   | 26,7  |                                                                            |
|                                                      | > IR               | 1   | 3,3   | 4   | 13,3  |                                                                            |
| Albumina/Creatinina<br>urinária (mg/g)               | no IR              | 30  | 100,0 | 30  | 100,0 | ≤ 30                                                                       |
|                                                      | > IR               | 0   | 0,0   | 0   | 0,0   |                                                                            |
| FGR                                                  |                    |     |       |     |       |                                                                            |
| Clearance Creatinina<br>(mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) | < IR               | 5   | 16,7  | 9   | 30,0  | 35 – 44 anos: 74 - 138<br>45 – 54 anos: 74 - 129<br>55 – 64 anos: 69 – 122 |
|                                                      | no IR              | 23  | 76,7  | 20  | 66,7  |                                                                            |
|                                                      | > IR               | 2   | 6,7   | 1   | 3,3   |                                                                            |
| MDRD2<br>(mL/min/1,73m <sup>2</sup> )                | < IR               | 10  | 33,3  | 10  | 33,3  | 35 – 44 anos: 74 – 138<br>45 – 54 anos: 74 – 129<br>55 – 64 anos: 69 – 122 |
|                                                      | no IR              | 20  | 66,7  | 20  | 66,7  |                                                                            |

GSP: grupo de indivíduos sem periodontite; GCP: grupo de indivíduos com periodontite; IR: intervalo de referência; Fr: frequência, a qual representa o nº de indivíduos que apresentaram valores dentro (no IR), abaixo (< IR) ou acima (> IR) do intervalo de referência; FGR: filtração glomerular renal; MDRD2: equação preditora de avaliação da filtração glomerular renal. Análise estatística: Teste qui-quadrado (p < 0,05).

Na Tabela 11 encontram-se os resultados das determinações de PCR, em mg/mL e de Ma, em mg/24hs, obtidos de indivíduos dos grupos: controle (GSP) e experimental (GCP). As análises estatísticas das medianas indicam valores similares entre ambos os grupos para os dois parâmetros avaliados ( $p>0,05$ ).

**Tabela 11:** Níveis de Proteína C Reativa Sérica e Microalbuminúria de Indivíduos Sem e Com Periodontite.

| PARÂMETROS                           | GRUPO | MÉDIA | DESVIO<br>PADRÃO | MEDIANA | MÍNIMO | MÁXIMO |
|--------------------------------------|-------|-------|------------------|---------|--------|--------|
| <b>Proteína C Reativa</b><br>(mg/L)  | GSP   | 1,85  | 1,47             | 1,20    | 0,35   | 6,30   |
|                                      | GCP   | 1,77  | 1,63             | 1,15    | 0,20   | 6,65   |
| <b>Microalbuminúria</b><br>(mg/24hs) | GSP   | 5,88  | 3,79             | 5,40    | 1,77   | 19,54  |
|                                      | GCP   | 6,31  | 5,05             | 4,59    | 1,62   | 25,16  |

GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite. Análise estatística: Teste de Mann-Whitney ( $p<0,05$ ).

Na tabela 12 estão as frequências absolutas e percentuais de determinações de PCR e de Ma dentro ou fora dos intervalos de valores de referência desses parâmetros. Não encontramos associação entre os grupos de indivíduos sem ou com P e as frequências das determinações desses parâmetros em relação aos seus intervalos de referência ( $p > 0,05$ ).

Na análise de correlação entre Ma e PCR (Figura 1), pode ser verificado que, exceto pelos dois valores mais altos de Ma (25,16 e 18,69mg/24hs) correspondentes a dois valores bem baixos de PCR (0,5 e 0,2mg/L), todos os demais valores se dispõem aleatoriamente no gráfico de dispersão, sendo obtido um coeficiente de correlação muito baixo entre estes dois parâmetros ( $r=0,11$ ).

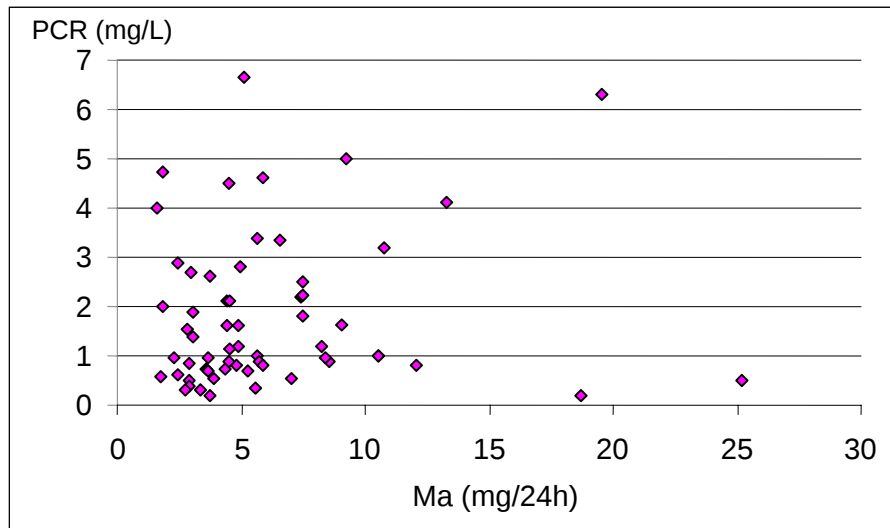
Também não encontramos correlação ( $r=0,17$ ) entre a PAS e a Ma (Figura 2), apenas observamos uma fraca correlação ( $r=0,31$ ) entre a PAD e a Ma

(Figura 3), pois a maioria dos indivíduos com e sem HP apresentaram valores de Ma variando na mesma faixa, exceto por um indivíduo.

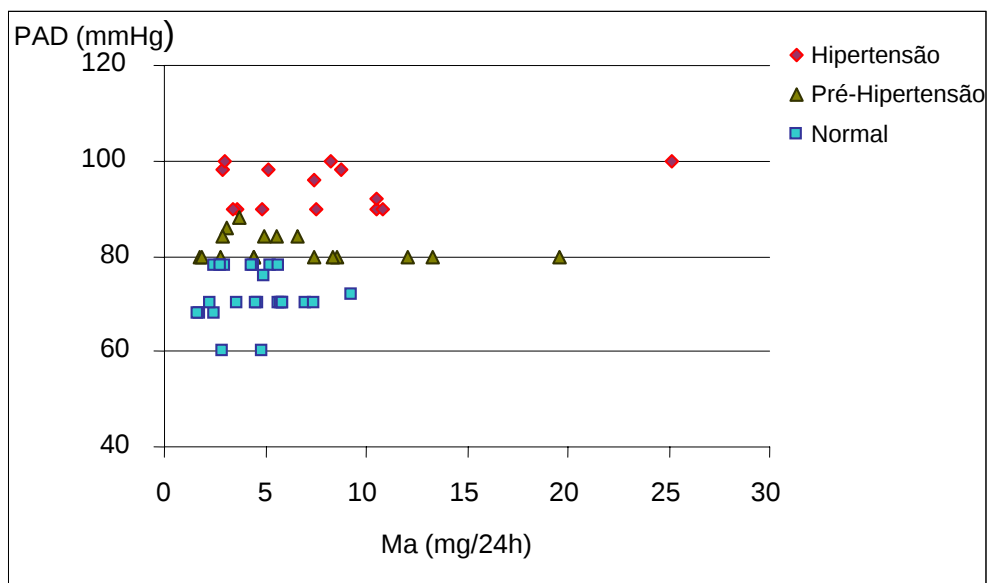
**Tabela 12:** Frequência e Percentual de Determinações de Proteína C Reativa Sérica e Microalbuminúria de Indivíduos Sem e Com Periodontite em Função dos Respectivos Intervalos de Valores de Referência.

| PARÂMETROS                           | CLASSIFICAÇÃO | GSP |      | GCP |      | IR    |
|--------------------------------------|---------------|-----|------|-----|------|-------|
|                                      |               | Fr  | %    | Fr  | %    |       |
| <b>PROTEÍNA C REATIVA</b><br>(mg/L)  | no IR         | 25  | 83,3 | 24  | 80,0 | < 3,0 |
|                                      | >IR           | 5   | 16,7 | 6   | 20,0 |       |
| <b>MICROALBUMINÚRIA</b><br>(mg/24hs) | no IR         | 21  | 70,0 | 21  | 70,0 | < 6,9 |
|                                      | > IR          | 9   | 30,0 | 9   | 30,0 |       |

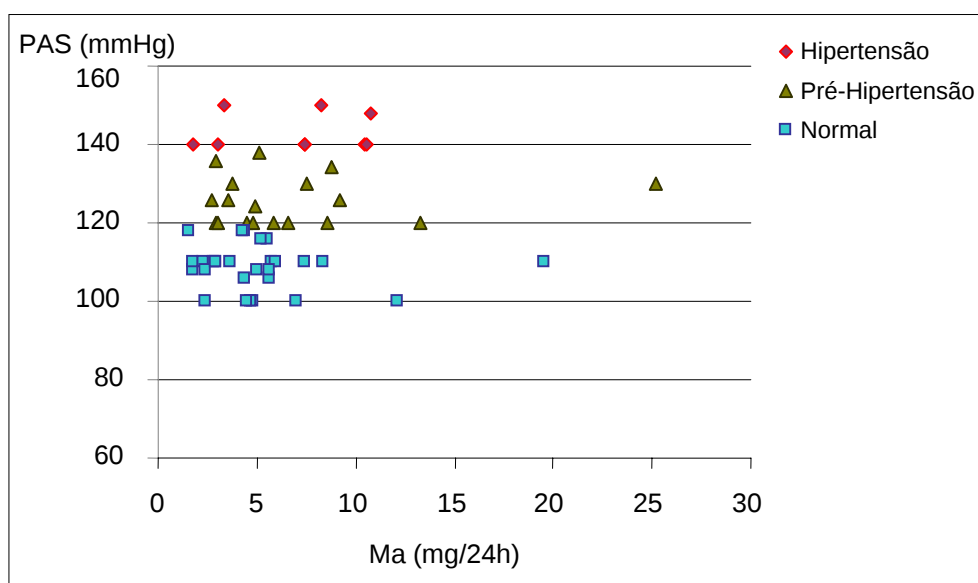
GSP: grupo sem periodontite; GCP: grupo com periodontite; IR: intervalo de referência; Fr: frequência, a qual representa o nº de indivíduos que apresentaram valores dentro (no IR) ou acima (> IR) do intervalo de referência. Análise estatística: Teste qui-quadrado ( $p < 0,05$ ).



**Figura 1:** Diagrama de Dispersão da Correlação entre Microalbuminúria (Ma) e Proteína C Reativa (PCR).



**Figura 2:** Diagrama de Dispersão da Correlação entre Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Microalbuminúria (Ma).



## **6. DISCUSSÃO**

O interesse neste trabalho surgiu de dados apresentados da literatura que indicavam a ocorrência da P em 40% da população acima de 40 anos (MULLALLY e LINDEN, 1992; MORRI et al., 2001; LOCKER et al., 1998), e que essa prevalência é elevada em comparação com outras doenças que afetam os seres humanos. Portanto, se um risco aumentado da DCV é atribuído à DP, então uma proporção substancial da população corre este risco, com implicações na prática clínica.

Nesta presente investigação avaliamos 60 indivíduos aparentemente saudáveis, sendo o grupo experimental, com P crônica generalizada, e o grupo controle, sem P (Tabelas 2 e 3).

Para tanto era fundamental que o nosso grupo experimental apresentasse P bem caracterizada. A literatura é muito variável com relação à avaliação de diagnóstico periodontal, sendo encontrado estudos epidemiológicos nos quais a constatação da P ocorreu por exame radiográfico (LEIVADAROS et al. 2005), por avaliações parciais da cavidade bucal (DESVARIEUX et al, 2004) e até mesmo por meio de um questionário com relato do próprio paciente (JOSHIPURA et al., 1996), pois um exame completo perdura de 25 a 45 minutos, o que é um fator limitante em trabalhos epidemiológicos. Analisando todas estas metodologias, viabilizamos um modelo de estudo no qual foi possível aplicarmos um exame de diagnóstico periodontal abrangente, onde foram avaliados os parâmetros de: PS, NIC, SS e o IPV (Tabela 2), além do IES (Tabela 3). Os exames clínicos foram realizados em todos os dentes presentes na cavidade bucal (seis sítios por dente), pois segundo Beck et al. (2006) exames parciais tendem a superestimar a P. No nosso estudo, o grupo controle apresentou níveis médios de NIC e PS (Tabela 2)

de aproximadamente 90% de bolsas rasas. Lembramos que o parâmetro NIC representa a medida obtida da recessão gengival mais a bolsa periodontal, o que reflete uma menor capacidade de abrigar bactérias subgengivais do que o parâmetro PS, que está diretamente relacionado à bactéria subgengival, como foi observado por Saito et al. (2004), porém este último parâmetro ainda tem como característica a reversibilidade (ARMITAGE, 2004).

Temos observado na literatura que a perda de inserção *per se* não indica uma P ativa (BURT e EKLUND, 1999; BECK e ELTER, 2000), o que nos levou a avaliar a P focalizada no patógeno periodontal e na resposta inflamatória do hospedeiro para este processo infeccioso, representados pelo índice de SS e de placa visível (Tabela 2), o qual tem sido relatado como um importante preditor de risco para um aumento da perda de inserção (LANG et al., 1986; ARMITAGE, 1996), pois quando o SS está ausente, há uma boa indicação de P estável (TU et al., 2004).

Buscando uma melhor visualização do efeito da P, também aplicamos o IES proposto por Carlos et al. (1986) (Tabela 3), que deve ser analisado levando em consideração duas medidas, a extensão e a severidade da P que estiverem além do limite de normalidade (até 2,0 mm). Quanto ao parâmetro NIC, no grupo sem P ocorreu perda óssea em torno de 7,63% de extensão e a severidade mediana foi de 1,0 mm, o que no máximo representaram bolsas rasas ou recessão gengival e no grupo experimental ocorreu perda óssea de 62,44% dos sítios, com uma severidade mediana de 2,58 mm.

Este método adota um escore a cada milímetro que o parâmetro avaliado ultrapassa o limite de normalidade. Em relação ao IES, o NIC revelou que na P

ocorreu uma perda óssea oito vezes maior e 158% mais severa em relação ao grupo controle. Quanto ao parâmetro da PS, praticando o mesmo tipo de análise, podemos observar baixos valores entre os GSP e elevados valores entre os GCP, porém apesar da P ter afetado acima de 50% dos sítios e a severidade mediana ser de 2,25 mm, constatamos uma severidade ainda moderada, mas certamente os grupos aqui avaliados foram bastante distintos. Assim, comprovadamente o grupo experimental apresentou P.

Sobre vários aspectos, a literatura tem se referido à importância da extensão e severidade, pois há muitos relatos mostrando que as associações entre a P e alterações de ordem sistêmica variam em relação à gravidade da P. A extensão e a severidade têm sido citadas por diversos autores, assim como Grau et al. (2004) demonstraram que além da severidade avaliada sob o prisma do NIC, a extensão da P é um fator que agrega uma condição de risco para a DCV. Em outros estudos, Kshirsagar et al. (2005) observaram que a extensão da P foi associada a níveis elevados de creatinina e a severidade, associada à deficiência da FGR e Angeli et al. (2003) revelaram que a PAS aumenta progressivamente com a severidade da P.

No nosso modelo de estudo a associação entre a P e a DCV foi investigada através de índices obtidos de parâmetros antropométricos (Tabelas 4 e 5) como o peso, o IMC e pelas PA sistólica e diastólica; pelos parâmetros bioquímicos tradicionais séricos (Tabelas 6, 7 e 8) como o TG, o CT, a HDL-colesterol, a VLDL-colesterol, a LDL-colesterol e pelos índices de risco coronarianos como: as proporções de CT/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol e o ERF; e pelos parâmetros séricos e urinários de avaliação de FR (Tabelas 9 e 10)

como: creatinina, ácido úrico e uréia, albumina sérica, proporção albumina/creatinina urinária e pela FGR através dos métodos: de CLCreat e da equação preditora de MDRD2. Também foram avaliados por parâmetros não tradicionais (Tabelas 11 e 12) como o IC/Q, a CA, a PCR sérica e a Ma. Os grupos sem P e com P foram comparados para todos os parâmetros, sendo que apenas as PA revelaram associação com a P. Todos os parâmetros de ambos os grupos, GSP e GCP também foram comparados aos seus respectivos valores de referência e apenas a PAD e a PAS mostraram valores médios compatíveis com pré-hipertensão na P.

De maneira geral, obtivemos neste trabalho um comportamento análogo entre os parâmetros avaliados e exemplificamos tal comportamento com os resultados da Tabela 6, onde o perfil lipídico dos grupos experimental (GCP) e controle (GSP) através dos níveis de: TG, CT, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, LDL-colesterol, proporções de CT/HDL e LDL/HDL, não apresentaram associação com a P, sendo também observado alta porcentagem de indivíduos dentro de seus intervalos de valores referência (Tabela 7).

Vários estudos da literatura são concordantes com aos nossos achados como: os de Loos et al. (2000) que avaliaram CT e TG, os de Franek et al. (2005) e Taylor et al. (2006) que também avaliaram CT e os de Mercanoglu et al. (2004) que determinaram TG, CT, HDL-colesterol e LDL-colesterol. Porém, há dados que discordam dos nossos, pois tem sido apregoado que a hipercolesterolemia e o diabetes são mais freqüentes em indivíduos com infecção periodontal do que em indivíduos sem P (SHLOSSMAN et al., 1990; LÖSCHE et al., 2000; KATZ et al., 2001).

Um comportamento idêntico ao nosso quanto ao perfil lipídico foi demonstrado por Jain et al. (2003) num estudo experimental em coelhos. Mas esses autores obtiveram, como resultados de outros parâmetros, dados que dão suporte ao conceito de que infecções localizadas possam modular eventos aterosclerótico à distância. Assim no período experimental, ambos os grupos apresentaram níveis comparáveis de CT no soro. No entanto, radiograficamente, foi observado perda óssea significativa no grupo teste e ocorreu uma correlação positiva entre a extensão da deposição vascular de lipídeos e a severidade da P. Com base neste experimento, a possível ocorrência do mecanismo aterosclerótico nos nossos indivíduos não pode ser descartada.

Em relação ao risco de eventos coronarianos através das Proporções de CT/HDL e LDL/HDL e pelo ERF, sabe-se que segundo a National Cholesterol Education Program (2001), a comparação das proporções LDL-colesterol/HDL-colesterol e CT/HDL-colesterol não refletem o devido impacto ao risco de DCV, mesmo frente à expectativa de inclusão da VLDL-colesterol que apresenta característica aterogênica como um preditor mais potente. Atualmente é recomendada a avaliação de um risco global, sendo preferido o ERF. Ainda assim, optamos por avaliar os dois parâmetros quanto ao risco coronariano, sendo que não apresentaram associação com a DCV além do que foram concordantes quanto à classificação dos grupos apresentarem baixo risco para a DCV (Tabela 8).

A literatura relata conclusões controversas em relação à associação da P e o risco para a DCV. Hujoel et al. (2001) em um estudo epidemiológico incluindo aproximadamente 4000 indivíduos verificaram que a eliminação da infecção dental através da exodontia de todos os dentes, não reduziu o risco coronariano quando

comparado a pacientes com P crônica. Estes resultados contradizem os trabalhos de Mercanoglu et al. (2004) e Elter et al. (2006) que observaram na artéria braquial uma recuperação da função endotelial após o tratamento periodontal.

Um outro objetivo deste estudo era excluirmos a possibilidade dos grupos sem e com P apresentarem DR *per se*. Esta possibilidade realmente foi eliminada, uma vez que todos os parâmetros séricos relacionados à avaliação da FR (Tabelas 9 e 10) como: albumina, creatinina, ácido úrico e uréia e urinários como: creatinina, ácido úrico, uréia e da proporção albumina/creatinina, além da FGR que foi avaliada pelo CLCreat e pela equação preditora de avaliação da FGR–MDRD2, se encontraram dentro do valor de referência, tanto para o grupo com P como para o grupo controle.

Neste trabalho utilizamos 2 métodos de avaliação da FGR em função de nenhum deles ser completamente adequado; embora o mais indicado seja o CLCreat. O inconveniente do CLCreat é a dependência de uma coleta de urina de 24 horas rigorosamente correta e o da equação de predição MDRD2 ser um modelo matemático. Buscando uma indicação de que estávamos trabalhando com volumes de urina colhidos integralmente, avaliamos a proporção albumina/creatinina (Tabelas 9 e 10) numa alíquota da urina de 24 horas, apesar da técnica descrita para esta determinação indicar uma amostra aleatória. Certamente nesta condição, a proporção entre os parâmetros deveria se manter e encontraríamos valores dentro do intervalo de referência, o que ocorreu em 100% de ambos os grupos em relação à proporção albumina/creatinina, o que nos deu maior segurança de estarmos com resultados do CLCreat confiáveis e destes não terem sofrido interferência de uma possível coleta da urina incompleta. Assim, em relação à FGR

observamos que tanto o CLCreat como o MDRD2, revelaram alta porcentagem de indivíduos dentro do intervalo dos valores de referência.

Encontramos na análise da associação de cada um desses vários parâmetros, relacionados à FR, à P, não ocorrer significância (Tabelas 9 e 10). Estudos de associação de P com FR são raras (KSHIRSAGAR et al., 2005) e por isso a comparação com dados da literatura são difíceis. No entanto, cremos que nossos achados de que a P não provoca alteração da FR, podem ser considerados confiáveis, uma vez que avaliamos 11 parâmetros da FR e os mesmos apresentaram resposta comum. Resultados concordantes aos nossos são os de Barbudo-Selmi et al. (2004) que num estudo experimental realizado em cães, não observaram relação entre P e alterações na FR avaliada pelos níveis séricos de creatinina e uréia e pela densidade urinária. Leivadaros et al. (2005) também avaliaram a proporção de albumina/creatinina urinária em relação à P e não observaram associação com a mesma, assim como Taylor et al. (2006) não verificaram alteração nos níveis de uréia após a exodontia de todos os dentes em pacientes com P.

Não encontramos associação entre P e insuficiência renal (redução da FGR), no entanto, Kshirsagar et al. (2005), discordando de nossos resultados, encontraram associação entre a P e elevadas concentrações de creatinina sérica e com a FGR abaixo de  $60\text{mL/min/1,73m}^2$ , determinada pela equação preditora da FGR.

Avaliamos também neste presente trabalho, os marcadores de disfunção endotelial ou também conhecidos como marcadores não tradicionais da DCV, sendo que a PCR e a Ma não apresentaram associação com a P (Tabelas 11 e 12).

Em relação ao intervalo dos valores de referência, a PCR e a Ma revelaram alta frequência percentual, 80% e 70% respectivamente, dentro do intervalo de valores de referência. Nossos resultados de PCR sérica foram de 1,77mg/L no grupo com P e no grupo controle de 1,85mg/L. Dados da literatura de PCR em P localizada são de 1,3mg/L e generalizada são 1,45mg/L (LOOS et al., 2000) enquanto que para indivíduos saudáveis são de 0,8 mg/L (SHINE et al., 1981; LOOS et al., 2000). Como pode ser observado, obtivemos o dobro dos valores da literatura para indivíduos saudáveis. Essa discrepância é difícil de ser explicada uma vez que indubitavelmente, pelos resultados por nós encontrados dos parâmetros de diagnóstico periodontal no grupo controle (sem P) (Tabelas 2 e 3), podemos afirmar que estes não apresentaram P e mostravam boas condições de higiene bucal. Foram realizados os mesmos questionamentos quanto ao histórico de doenças atuais e passadas, sendo que entre os indivíduos controles que se submeteram ao presente trabalho encontravam-se indivíduos selecionados como doadores de sangue, praticantes de atividade física e preocupados com uma boa alimentação. Além disso, os valores médios dos parâmetros de peso, IMC, obesidade abdominal (IC/Q e CA) que poderiam explicar uma elevada PCR apresentaram sempre tendência a valores inferiores (Tabela 4 e 5). Em relação à metodologia por nós utilizada para quantificação de PCR, utilizamos aquela considerada padrão "ouro", além do Laboratório trabalhar com certificação de Boas Práticas para Laboratório Clínico.

Um outro aspecto a considerar é a utilização da PCR de alta sensibilidade em categorias onde representam baixo (< 1mg/L), médio (1-2mg/L) e alto (>3mg/L) risco cardiovascular (RIDKER et al., 1998). Ambos os grupos participantes desta presente investigação (experimental e controle), apenas por este critério,

apresentaram médio risco cardiovascular e pelo ERF foram classificados em baixo risco para eventos coronarianos, pois todos obtiveram um escore abaixo de 10% e não houve associação com a P. Apesar de em estudo recente, os autores classificarem os indivíduos com P severa e sem P na categoria de alto risco cardiovascular apenas considerando o nível de PCR (TONETTI et al., 2007), ainda atualmente, o ERF tem sido o critério mais indicado para avaliação de risco coronariano, sendo sugerido o uso da PCR de forma adicional à avaliação global de risco com os testes lipídicos convencionais (RIDKER, 1998). A American Heart Association recomendou o uso deste teste (PCR) para aumentar a avaliação do risco em certas populações, embora tenha sido notado que o benefício desta estratégia permaneceu indefinido (PEARSON et al., 2003).

Inicialmente, o fato de não termos encontrado associação entre PCR e P (Tabela 11) poderia ser interpretado com cuidado devido ao limitado tamanho da nossa amostra, bem como a termos quantificado em um único momento. Determinações únicas podem ser enganadoras, pois infecções intercorrentes (ex: gripe recente) e outros fatores podem afetar os valores desse marcador. Não podemos descartar a possibilidade desta situação ter acontecido em alguns indivíduos do grupo controle, apesar dos cuidados por nós tomados em eliminar casos em que tínhamos conhecimento prévio deste fato, o que então poderia não permitir a detecção de associação. No entanto, a mesma intercorrência pode ter ocorrido no grupo experimental e, além disso, acreditamos que a possibilidade deste fato ter se dado é mínima, devido à uniformidade dos resultados que obtivemos de não associação, considerando todos os demais parâmetros avaliados.

Há pesquisadores que observaram a importância e elevação da PCR após o IAM, ou seja, após um IAM, a presença da necrose tecidual representa um potente estímulo de fase aguda havendo uma importante resposta pela PCR que neste caso não reflete o dano celular, mas contribui significativamente para a severidade da injúria isquêmica do miocárdio, pois se acredita que é depositada dentro do IAM e atinge seu pico 24 horas após o evento (HIRSCHFIELD e PEPYS, 2003). Isso poderia explicar os nossos resultados de ausência de associação de P e PCR uma vez que no grupo com P não havia indivíduos infartados.

Não podemos descartar a possibilidade dos indivíduos do nosso grupo experimental encontrar-se num estágio muito inicial do processo aterosclerótico, estágio este dinâmico e reversível, o que explicaria não termos observado um desequilíbrio nos parâmetros avaliados, pois trabalhamos com P moderada. Um modelo de estudo diferente do nosso, e também envolvendo P menos severa observou redução dos níveis de PCR após o tratamento periodontal (D'AIUTO et al., 2004b), enquanto que outros estudos de P severa encontraram níveis elevados de PCR quando compararam com indivíduos saudáveis (EBERSOLE et al., 1997; LOOS et al., 2000; SLADE et al., 2000).

Concordando com nosso resultado, Briggs et al. (2006) também não encontraram aumento significativo da PCR e nem do fibrinogênio no grupo experimental formado por pacientes com P e DCV quando comparado à um grupo de indivíduos sem P e sem DCV. A determinação do fibrinogênio foi uma das limitações do nosso trabalho, pois também é uma proteína de fase aguda, que age como um potente antioxidante e parece proteger a LDL da oxidação, a qual é

considerada uma causa fundamental da DCV (OLINESCU e KUMMEROW, 2001; KAPLAN et al., 2001).

Em estudo que avaliou o comportamento da função endotelial após o tratamento periodontal foi observado tanto uma melhora na capacidade de dilatação endotelial das artérias como uma redução nos níveis de PCR, porém o efeito da melhora da função endotelial não foi associado a redução da PCR (TONETTI et al., 2007). Assim, os autores concluíram que a PCR e outros marcadores envolvidos podem não refletir o relevante mecanismo inflamatório ou este efeito ocorre independentemente de uma resposta inflamatória sistêmica.

Outro marcador não tradicional de DCV por nós avaliado, a Ma (Tabelas 11 e 12) não revelou diferença significativa entre os grupos, nos quais observamos 70% dos indivíduos dentro do intervalo dos valores de referência. Este marcador também tem sido relacionado ao risco cardiovascular, sendo sugerido apresentar um desempenho melhor que a PCR neste aspecto (STUVELING, 2003). Até o momento poucos estudos têm avaliado a relação Ma e DP, sendo que Leivadaros et al. (2005) avaliaram a relação albumina/creatinina e obtiveram resultado semelhante ao nosso. A correlação entre a Ma e a PCR (Figura 1), também não foi observada no nosso estudo, ao contrário de Nakamura et al. (2004) que encontraram tal associação em indivíduos de uma população na faixa etária de 62 anos, porém este estudo não avaliou a P.

Assim sendo, com exceção da PA, todos os demais parâmetros avaliados neste presente trabalho, não evidenciaram suas associações com a P e, portanto por esses parâmetros não parece que a P moderada está associada com DCV.

Apesar de muitos estudos prospectivos avaliarem a relação P e DCV, ainda há falta de consistência nos resultados encontrados na literatura. Esta constatação pode ser exemplificada com os dados de DeStefano et al. (1993) que realizaram um acompanhamento de 14 anos entre indivíduos com e sem P e encontraram um risco relativo para a DCV no grupo experimental, enquanto que Hujoel et al. (2000), usando os mesmos dados estabelecidos no estudo de DeStefano, porém controlando mais rigorosamente os fatores interferentes não encontraram relação. Em outro estudo, Joshipura et al. (1996), também não verificaram associação entre P e DCV, assim como Morrison et al. (1999) e Tuominen et al. (2003). Já Saremi et al. (2005) observaram associação entre a P severa e DCV em pacientes diabéticos e com problemas renais. Mattila et al. (1995) também encontraram associação, mas os pacientes já haviam sofrido um ataque cardíaco e Hujoel et al. (2002), em condição semelhante não obtiveram essa associação. Apenas dois estudos consideraram a associação entre a doença arterial periférica e a P demonstrando a ocorrência de risco elevado nesta associação. Para o acidente vascular cerebral isquêmico, quatro entre seis estudos observaram um risco relativo que variou entre 1,33 a 2,8 (JOSHIPURA e RITCHIE, 2006).

Alguns trabalhos da literatura têm sido criticados por obterem associações inconsistentes devido ao fato de: realizarem comparações entre faixas etárias diferentes (DESTEFANO et al., 1993; MORRISON et al., 1999); por utilizarem parâmetros para avaliar P que não representam o conceito atual da doença (DESTEFANO et al., 1993; WU et al., 2000; HUJOEL et al., 2000) ou por não ajustarem adequadamente o efeito do fumo, pois tanto a P como a DCV apresentam causas complexas de predisposição como as relacionadas ao sexo, à

idade, ao fumo e à obesidade. E assim, desde que o tratamento periodontal foi proposto como medida de redução de risco para a DCV, as investigações têm sido delineadas de várias formas: nas diversas faixas etárias (BECK et al., 1996; HOWELL et al., 2001), em ambos os gêneros (BECK et al., 1996), apenas em homens (JOSHIPURA et al., 1996; DESVARIEUX et al., 2004), em mulheres (MATTILA et al., 1995) ou em grupos de indivíduos cardiopatas (HUJOEL et al., 2002).

Apesar de até o momento não haver uma concordância na literatura sobre a influência do gênero no resultado da associação de P e DCV, em nosso trabalho não foi possível avaliarmos a influência do mesmo (Tabela 1) em função do modelo de estudo por nós utilizado, sendo esta uma das limitações da nossa investigação. Joshipura e Ritchie (2006) relataram a existência de trabalhos que mostram haver maior risco cardiovascular associado à P entre os homens enquanto que outros trabalhos não mostram essa diferença (HUNG et al., 2004).

A falta de associação de DP e DCV em nosso trabalho pode ter sido influenciada pela faixa etária dos indivíduos por nós utilizada, pelo grau de severidade da P, pela ausência do tabagismo e de obesidade, pelo número de dentes presentes na boca e também por fatores genéticos e/ou imunológicos.

Os indivíduos, no presente trabalho, foram selecionados seguindo uma faixa etária pré determinada (Tabela 1) na qual ambas as enfermidades são prevalentes, sendo observado que as idades médias dos grupos experimental e controle foram semelhantes. Além disso, como pode ser confirmado, não utilizamos indivíduos nem muito jovens e nem muito idosos, pois é conhecido que uma população muito jovem ou muito idosa no grupo de estudo pode levar a resultados

diferentes em relação à associação da P com DCV, gerando inconsistência nos resultados (JOSHIPURA e RITCHIE, 2006).

A faixa etária média dos indivíduos encontra-se um pouco acima dos 40 anos (Tabela 1) sendo que apenas 13% dos participantes estão na faixa dos 50 anos (idade máxima 58 anos), e segundo Holmlund et al. (2006) tem ocorrido uma significativa associação entre P e DCV em indivíduos na meia idade (40 - 60 anos), sendo que o IM antes dos 40 é incomum e depois dos 60 anos, a faixa etária é provavelmente o maior fator de risco para tal evento do que a P em si, concluindo que esta relação pode ser dose-dependente. Também Malthaner et al. (2002) que utilizaram a angiografia como método de diagnóstico para a doença cardíaca coronariana, encontrou que a associação com a P crônica foi importantemente reduzida depois do ajuste do fator idade e tabagismo.

Em nosso trabalho, apesar dos pacientes não praticarem um controle regular da P, pois observamos nas Tabelas 2 e 3 alta porcentagem de bolsas periodontais rasas (PS=46,9%) e médias (PS=42,8%) e o IES ( 52,82%; 2,25 mm) nos revela que a P afetou 52,82% dos sítios avaliados e que os sítios com P apresentam uma severidade moderada. Além disso houve relatos de tratamento periodontal anterior, o que pode ter amenizando o efeito deletério cumulativo da P, alternando um quadro de exacerbação aguda e períodos de quiescência. E assim, sugerimos que os indivíduos com P até o momento que os utilizamos para esta avaliação, não atingiram o limiar de inflamação como aquele associado com infecção periodontal severa e, portanto não estariam predispostos de forma evidente à aterosclerose, pois Grau et al. (2004) observaram que indivíduos com P severa (NIC > 6 mm) tiveram um risco 4,3 vezes maior de isquemia cerebral.

Outro fator que fortalece nossos dados é o fato de termos excluído fumantes da nossa investigação, pois em relação ao tabagismo, é conhecido que este pode interferir nos resultados de alguns parâmetros. Em 50% dos casos é o principal fator de risco para a P crônica, havendo também uma relação dose resposta entre o consumo de tabaco e P (TOMAR e ASMA, 2000) e segundo Loos et al. (2000) está mais associado à P generalizada. Também é o principal fator de risco para a DCV, provavelmente um importante fator de interferência em qualquer provável associação entre P e DCV. Briggs et al. (2006) mesmo numa condição periodontal muito ruim, após o ajuste da influência do fumo, encontraram apenas fraca associação entre P e DCV (HUJOEL et al., 2000; TUOMINEN et al., 2003).

Aqueles indivíduos que não possuem como hábito regular cuidados odontológicos podem estar mais intimamente ligados aos fatores que aceleram a DCV como o tabagismo, inatividade física, seqüelas da P como a perda de dentes que leva a alteração na dieta, baixa ingestão de frutas e vegetais que são ricos em fibras, além dos indivíduos que são geneticamente susceptíveis à inflamação sistêmica e podem demonstrar aumento de inflamação bucal na forma de gengivite ou P tanto quanto um aumento do risco de DCV. Por causa desta complexidade é difícil assegurar se a doença bucal realmente contribui para um aumento do risco de DCV como uma relação causal (JOSHUPURA e RITCHIE, 2006).

Em consideração ao número de dentes presentes (Tabela 2), notamos que esta variável foi mais elevada entre os GSP do que entre os GCP, porém esta elevação não foi significativa. Na literatura há controvérsia sobre se o número de dentes perdidos está ou não relacionado a DCV sendo interpretado como um reflexo de P ocorrida anteriormente. Enquanto há estudos que não notaram esta

associação (HOWELL et al., 2001; TUOMINEN et al., 2003), há outros que tem mostrado esta relação, como Morrison et al. (1999), Hung et al. (2004) e também Grau et al. (2004) que observaram a associação entre P severa em indivíduos com menos de 10 dentes perdidos e um maior risco à isquemia cerebral.

A influência dos fatores genéticos na P não foi investigada neste trabalho. Apesar desta influência ainda não estar bem esclarecida, há relatos que o polimorfismo em genes como IL- $\beta$  e TNF- $\alpha$ , tanto poderia ser comum à DCV e à P (PAGE, 1998), como os fatores genéticos poderiam agir e modificar a resposta imunológica do hospedeiro frente a agentes microbianos que estão relacionados à extensão e à severidade da P (HART e KORNMAN, 1997). Dessa forma a bolsa periodontal seria um reservatório de bactérias gram-negativas e mediadores inflamatórios que poderiam provocar lesões em órgãos distantes. Estas três possíveis hipóteses que a literatura apresenta, não puderam ser comprovadas e nem descartadas pelos nossos resultados.

Uma questão ainda a ser esclarecida na continuidade do estudo seria avaliar o efeito do tempo de instalação da periodontite na DCV através dos marcadores utilizados neste trabalho.

Os parâmetros de obesidade abdominal foram incluídos neste modelo de estudo para nos certificarmos de que os mesmos não estariam associados à P e assim não agiriam como fatores interferentes, pois a obesidade poderia causar a elevação dos níveis de PCR que são estimulados pelos adipócitos e desencadeiam sua produção hepática. Sob esta visão, os grupos também foram avaliados quanto aos parâmetros antropométricos (Tabelas 4 e 5) como o peso e o IMC que avaliam a adiposidade global e quanto à adiposidade central, através dos índices

cintura/quadril e de circunferência abdominal, além de serem comparados aos seus respectivos intervalos de valores de referência. Positivamente, não encontramos no presente trabalho associação de nenhum dos parâmetros acima com a P. No entanto, discordando dos nossos resultados Kshirsagar et al. (2005) encontraram relação entre o aumento de peso e a extensão da P; Leivadaros et al. (2005) observaram a relação entre P e aterosclerose, apesar dos valores de IMC serem semelhantes aos nossos, tanto no grupo controle como no grupo com P leve e moderada e, no grupo com P severa, o valor médio do IMC diminuiu para  $24,9\text{Kg/m}^2$  e também Desvarieux et al. (2004) investigando uma faixa etária de 54 anos entre mulheres e 66 anos entre homens com P observaram associação com um IMC um pouco superior ao nosso.

Considerando a PAS e PAD (Tabelas 4 e 5), a PAD foi o único parâmetro associado à P. Nós, assim como Holmunlund et al. (2006) constatamos que a P está associada à HP, porém poucos trabalhos têm avaliado a relação entre a PA e a P. E diferindo destes resultados, Kshirsagar et al. (2005) não observaram diferença na PAS e PAD entre os grupos controle, com P inicial e com P severa observando pressões médias dentro do intervalo de valores de referência e no nosso trabalho apenas o grupo controle apresentou valores médios dentro do intervalo dos valores de referência. Franek et al. (2005), também não encontraram associação com a PA, porém o modelo de estudo usado é bastante complicado, pois avaliaram indivíduos transplantados renais, que faziam uso de diversos medicamentos inclusive anti-hipertensivos, o que favorece inúmeras possíveis conclusões devido às interferências. Assim, a literatura é bastante controvertível em relação a HP estar ou não associada com a severidade da P (GEERTS et al., 2004; LAGERVALL et al., 2003).

No nosso estudo, os valores pressóricos médios obtidos no grupo com P são compatíveis com uma pré-hipertensão, o que tanto revela a tendência desta HP evoluir para uma situação idêntica à observada por Angeli et al. (2003) que já detectaram alteração na massa muscular do ventrículo esquerdo associado à severidade da P em hipertensos, como apesar do nosso grupo experimental não apresentar uma faixa etária tão elevada, nem uma P tão severa, podemos inferir que tanto o mecanismo da aterosclerose como um dano ao órgão em questão, são ocorrências possíveis, pois nossos resultados poderiam estar relacionados a uma fase muito inicial do processo da DCV.

Uma vez que segundo Holmulund et al. (2006), a HT associou-se à P em indivíduos acima de 60 anos, podemos sugerir que pelos resultados do presente trabalho, já aos 46 anos de idade estamos observando o início desta alteração.

O mecanismo biológico desta associação ainda é desconhecido e segundo Saito et al. (2003), a HP pode já estar associada a uma inflamação de baixa intensidade, assim como a inflamação provocada pela P. Propomos aqui que este poderia ser o mecanismo pelo qual a P promoveria o desenvolvimento da HP no nosso grupo experimental. No entanto, há também uma outra possibilidade, pois segundo Angeli et al. (2003) a HP estaria relacionada a uma disfunção na microcirculação, o que levaria a uma rarefação capilar e subsequente isquemia do periodonto e do miocárdio, predispondo paralelamente a P e a hipertrofia ventricular esquerda (FRANEK et al., 2005).

Considerando a análise de correlação de PA e Ma, até onde vai o nosso conhecimento os dados da literatura se referem a pacientes diabéticos e não a indivíduos com P.

Nas considerações finais deste trabalho propomos que a P de grau de severidade moderada em indivíduos maduros jovens, não obesos e sem hábito de tabagismo pode no máximo estar relacionada aos processos primordiais da DCV, mas que ainda é insuficiente para monitoração via alterações dos parâmetros tradicionais e não tradicionais.

## **7. CONCLUSÕES**

Neste estudo concluímos que:

- Os grupos GSP e GCP não apresentaram disfunção renal.
- A P não foi associada aos fatores de risco tradicionais (FRT) e não tradicionais (FRNT), com exceção das pressões arteriais sistólica e diastólica, sendo que o GCP mostrou-se com níveis pressóricos caracterizados de pré-hipertensão.
- Os grupos GSP e GCP não apresentaram alterações em relação ao intervalo de valores de referência dos demais fatores de risco tradicionais e não tradicionais.
- Considerando o parâmetro pressão arterial, não podemos descartar a possibilidade da P moderada estar relacionada aos eventos iniciais da DCV, porém não suficiente para causar alterações da maioria dos parâmetros bioquímicos séricos e urinários tradicionais e não tradicionais em indivíduos na faixa etária de cerca de 40 anos, não obesos, não fumantes e submetidos a tratamentos periodontais não regulares.

## **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AAP. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999. International workshop for a classification of periodontal disease and conditions. **Ann. Periodontol.**, v.4, n.1, p.1-112, dec., 1999.

AAP. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2005. Epidemiology of periodontal diseases. **J. Periodontol.**, v.76, n.8, p.1406-1419, may, 2005.

AAS, J.A.; PASTER, B.J.; STOKES, L.N.; OLSEN, I.; DEWHIRST, F.E. Defining the normal bacterial flora of oral cavity. **J. Clin. Microbiol.**, v.43, n.11, p.5721-5732, nov., 2005.

AHA. AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Heart disease and stroke statistics: 2005 update**. Dallas, Tex: American Heart Association, 2005.

AIRES, M.M. **Fisiologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 934p.

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int. Dent. J.**, v.25, n.4, p.229-235, dec., 1975.

ALBANDAR, J.M.; BRUNELLE, J.A.; KINGMAN, A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. **J. Periodontol.**, v.70, p.13-29, 1999.

ALVES, M.A.R. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação de proteinúria e sedimento urinário. **J. Bras. Nefrol.**, v.26, n.3, supl.1, p.6-7, 2004.

AMAR, S.; GOKCE, N.; MORGAN, S.; LOUKIDELI, M.; VAN DYKE, T.E.; 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.

ANDERSON, K.M.; WILSON, P.W.F.; ODELL, P.M.; KANNEL, W.B. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. **Circulation**, v.83, p.356-362, 1991.

ANDRIANKAJA, O.M.; GENCO, R.J.; DORN, J.; DMOCHOWSKI, J.; HOVEY, K.; FALKNER, K.L.; SCANNAPIECO, F.; TREVISAN, M. The use of different measurements and definitions of periodontal disease in the study of the

association between periodontal disease and risk of myocardial infarction. **J. Periodontol.**, v.77, n.6, p.1067-1073, 2006.

ANGELI, F.; VERDECCHIA, P.; PELLEGRINO, C.; PELLEGRINO, R.G.; PELLEGRINO, G.; PROSCIUTTI, C.G.; CIANETTI, S.; BENTIVOGLIO, M. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. **Hypertension**, v.41, p.488-492, 2003.

ARBES JR, S.J.; SLADE, G.D.; BECK, J.D. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. **J. Dent. Res.**, v.78, p.1777-1782, 1999.

ARMITAGE, G.C. Classifying periodontal disease – a long-standing dilemma. **Periodontol. 2000**, v.30, p.9-23, 2002.

ARMITAGE, G.C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. **Periodontol. 2000**, v.34, p.9-21, 2004.

ARMITAGE, G.C. Periodontal diseases: diagnosis. **Ann. Periodontol.**, v.1, p.37-215, 1996.

BARBUDO-SELMÍ, G.R.; CARVALHO, M.B.; SELMI, A.L.; CUEVAS MARTINS, S.E. Periodontal disease characterization in dogs with normal renal function or chronic renal failure. **Ciênc. Rural**, v.34, n.1, p.113-118, 2004.

BDWG. BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP. Biomarkers and surrogate end-points: preferred definitions and conceptual framework. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.69, p.89-95, 2001.

BECK, J.D.; CAPLAN, D.J.; PREISSER, J.S.; MOSS, K. Reducing the bias of probing depth and attachment level estimates using random partial-mouth recording. **Community Dent. Oral Epidemiol.**, v.34, p.1-10, 2006.

BECK, J.D.; ELTER, J.R. Analysis strategies for longitudinal attachment loss data. **Community Dent. Oral Epidemiol.**, v.18, p.1-9, 2000.

BECK, J.D.; GARCIA, R.; HEISS, G.; VOKONA, P.S.; OFFENBACHER, S. Periodontal disease and cardiovascular disease. **J. Periodontol.**, v.67, n.10 Suppl., p.1123-1137, 1996.

BECK, J.D.; OFFENBACHER, S; WILLIAMS, R.; GIBBS, P.; GARCIA, R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? **Ann. Periodontol.**, v.23, p.127-141, 1998.

BECK, J.D.; SLADE, G.; OFFENBACHER, S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. **Periodontol.2000**, v.23, p.110-120, 2000.

BERGER, A. Renal function-and how to assess it. **B. M. J.**, v.321, p.1444, dec, 2000.

BORCH-JOHNSEN, K.; FELDT RASMUSSEN, B.; STRANDGAARD, S.; SCHROLL, M.; JENSEN, J.S. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.19, p.1992-1997, 1999.

BOS, M.J.; KOUDSTAAL, P.J.; HOFMAN, A.; WITTEMAN, J.C.M.; BRETELER, M.M.B. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. The Rotterdam study. **Stroke**, v.37, p.1503-1507, 2006.

BRAUNWALD, E. Shattuck Lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns, and opportunities. **N. Engl. J. Med.**, v.337, p.1360-1390, 1997.

BRIGGS, J.E.; McKEOWN, P.P.; CRAWFORD, V.L.S.; WOODSIDE, J.V.; STOUT, R.W.; EVANS, A.; LINDEN, G.J. Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males. **J. Periodontol.**, v.77, n.1, p.95-102, 2006.

BUHLIN, K.; GUSTAFSSON, A.; POCKLEY, A.G.; FROSTEGARD, J.; KLINGE, B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. **Eur. Heart J.**, v.24, p.2099-2107, 2003.

BURT, B.A., EKLUND, S.A. **Dentistry, dental practice, and the community.** 5<sup>th</sup>. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.

BURT, V.L.; WHELTON, P.; ROCELLA, E.J.; BROWN, C.; CUTLER, J.A.; HIGGINS, M.; HORAN, M.J.; LABARTHA, D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. **Hypertension**, v.25, n.3, p.305-313, 1995.

CARLOS, J.P.; WOLFE, M.D.; KINGMAN, A. The extent and severity index: a simple method for use in epidemiologic studies of periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, v.13, p.500-505, 1986.

CASTELLI, W.A.; DIAZ-PEREZ, R.; NASJLETI, C.E.; CAFFESSE, R.G. Effect of renovascular hypertension on the morphology of oral blood vessels. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 46, p.576-582, 1978.

CHANG, M.K.; BINDER, C.J.; TORZEWSKI, M.; WITZTUM, J.L. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v.99, p.13043-13048, 2002.

CHERTOW, G.M.; ACKERT, K.; LEW, N.L.; LAZARUS, J.M.; LOWRIE, E.G. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. **Kidney Int.**, v.58, p.2512-2517, 2000.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BACK, W.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO, J.L.; JONES JR., D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT JR., J.T.; ROCCELLA, E.J.; THE NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, v.42, p.1206-1252, 2003.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron.**, v.16, p.31-41, 1976.

COSTERTON, W.; VEEH, R.; SHIRTLIFF, M.; PASMORE, M.; POST, C.; EHRLICH, G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. **J. Clin. Invest.**, v.112, p.1466-1477, 2003.

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

CUNHA, J.J.; CIDADE, M.C. Memória da periodontia. **RBO**, v.59, n.5, p.321-323, set-out, 2002.

D'AIUTO, F.; PARKAR, M.; ANDREOU, G.; SUVAN, J.; BRETT, P.M.; READY, D.; TONETTI, M.S. Periodontitis and systemic inflammation, control of the local

infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. **J. Dent. Res.**, v.83, p.156-160, 2004a.

D'AIUTO, F.; READY, D.; TONETTI, M.S. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. **J. Periodont. Res.**, v.39, p.236-241, 2004b.

DADE BEHRING. **N Antisoro Albumina Humana**. São Paulo, 1997. 8p (Rev-01/97).

DADE BEHRING (PORTUGAL). **N Latex CRP mono**. Lisboa, 1998. p.1.

DE BEER, F.C.; SOUTAR, A.K.; BALTZ, M.L.; TRAYNER, I.; FEINSTEIN, A.; PEPSYS, M.B. Low density and very low density lipoproteins are selectively bound by aggregated C-reactive protein. **J. Exp. Med.**, v.156, p.230-242, 1982.

DECKERT, T.; FELDT RASMUSSEN, B.; BORCH JOHNSEN, K.; JENSEN, T.; KOFOED-ENEVOLDSEN, A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. **Diabetologia**, v.32, p.219-226, 1989.

DE GRABA, T.J. The role of inflammation in atherosclerosis. **Semin. Neurosurg.**, v.13, n.3, p.203-216, 2002.

DESHPANDE, R.G.; KHAN, M.B.; GENCO, C.A. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. **Infect. Immun.**, v.66, p.5337-5343, 1998.

DESTEFANO, F.; ANDA, R.; KAHN, H.; WILLIAMSON, D.; RUSSELL, C. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. **Br. Med. J.**, v.306, p.688-691, 1993.

DESVARIEUX, M.; SCHWAHN, C.; VÖLZKE, H.; DEMMER, R.T.; LÜDEMANN, J.; KESSLER, C.; JACOBS JR, D.R.; JOHN, U.; KOCHER, T. Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss, and atherosclerosis. **Stroke**, v.35, p.2029-2035, 2004.

DOLL, R.; PETO, R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. **Br. Med. J.**, v.2, p.1525-1536, 1976.

DORN, B.R.; DUNN JR., W.A.; PROGULSKE-FOX, A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. **Infect. Immun.**, v.67, n.11, p.5792-5798, 1999.

EBERSOLE, J.L.; MACHEN, R.L.; STEFFEN, M.J.; WILLMANN, D.E. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. **Clin. Exp. Immunol.**, v.107, p.347-352, 1997.

ELTER, J.R.; HINDERLITER, A.L.; OFFENBACHER, S.; BECK, J.D.; CAUGHEY, M.; BRODALA, N.; MADIANDOS, P.N. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: A pilot trial. **Am. Heart J.**, v.151, n.1, p.47.e2-47.e6, 2006.

FALK, E.; SHAH, P.K.; FUSTER, V. Coronary plaque disruption. **Circulation**, v.92, p.657-671, 1995.

FEARON, D.T.; LOCKSLEY, R.M. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. **Science**, v.272, p.50-53, 1996.

FERES, M.; CORTELLI, S.C.; FIGUEIREDO, L.C.; HAFFAJEE, A.D.; SOCRANSKY, S.S. Microbiological basis for periodontal therapy. **J. Appl. Oral Sci.**, v.12, n.4, p.256-266, 2004.

FESTA, A.; D'AGOSTINO, R.; HOWARD, G.; MYKKANEN, L.; TRACY, R.P.; HAFFNER, S. M. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Kidney Int.**, v.58, p.1703-1710, 2000.

FESTA, A.; D'AGOSTINO JR., R.; WILLIAMS, K.; KARTER, A.J.; MAYER-DAVIS, E.J.; TRACY, R.P.; HAFFNER, S.M. The relation of body fat mass and distribution to makers of chronic inflammation. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.25, p.1407-1415, 2001.

FONG, I.W. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. **Can. Med. Assoc. J.**, v.163, n.1, p.49-56, 2000.

FRANEK, E.; BLACH, A.; WITULA, A.; KOLONKO, A.; CHUDEK, J.; DRUGACZ, J.; WIECEK, A. Association between chronic periodontal disease

and left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients. **Transplantation**, v.8, n.1, p.3-5, 2005.

FRANKLIN, S.S.; GUSTIN, W.; WONG, N.D.; LARSON, M.G.; WEBER, M.A.; KANNEL, W.B.; LEVY, D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. **Circulation**, v.96, p.308-315, 1997.

FRANKLIN, S.S.; LARSON, M.G.; KHAN, S.A.; WONG, N.D.; LEIP, E.P.; KANNEL, W.B.; LEVY, D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. **Circulation**, v.103, p.1245-1247, 2001.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v.18, p.499-502, 1972.

GARRISON, R.J.; CASTELLI, W.P. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham study. **Ann. Intern. Med.**, v.103, p.1006-1009, 1985.

GEERTS, S.O.; LEGRAND, V.; CHARPENTIER, J.; ALBERT, A.; ROMPEN, E.H. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. **J. Periodontol.**, v.75, p.1274-1280, 2004.

GERSTEIN, H.C.; MANN, J.F.E.; YI, Q.; ZINMAN, B.; DINNEEN, S.F.; HOOGWERF, B.; HALLÉ, J.P.; YOUNG, J.; RASHKOW, A.; JOYCE, C.; NAWAZ, S.; YUSUF, S.; HOPE STUDY INVESTIGATORS. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. **JAMA**, v.286, p.421-426, 2001.

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.425-432, 2002.

GRAU, A.J.; BECHER, H.; ZIEGLER, C.M.; LICHY, C.; BUGGLE, F.; KAISER, C.; LUTZ, R.; BÜLTMANN, S.; PREUSCH, M.; DÖRFER, C.E. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. **Stroke**, v.35, p.496-501, 2004.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. 1014p.

HAFFAJEE, A.D.; BOGREN, A.; HASTURK, H.; FERES, M.; LOPEZ, N.J.; SOCRANSKY, S. S. Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. **J. Clin. Periodontol.**, v.31, p.996-1002, 2004.

HALLORAN, P; ROETERING, H.; PISANI, T.; VAN DEN BERG, B.; COBBAERT, C. Reference standardization and analytical performance of a liquid homogeneous high-density lipoprotein cholesterol method compared with chemical precipitation method. **Arch .Pathol. Lab. Med.**, v.123, p.317-26, 1999.

HAN, T.S.; SEIDELL, J.C.; CURRAL, J.E.; MORRISON, C.E.; DEURENBERG, P.; LEAN, M.E. The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. **Int. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.21, p.83-89, 1997.

HANAZAWA, S.; HIROSE, K.; OHMORI, Y.; AMANO, S.; KITANO, S. Bacteroides gingivalis fimbriae stimulate production of thymocyte-activating factor by human gingival fibroblasts. **Infect. Immun.**, v.56, p.272-274, 1988.

HANAZAWA, S.; MURAKAMI, Y.; HIROSE, K.; AMANO, S.; OHMORI, Y.; HIGUCHI, S.; KITANO, S. Bacteroides (Porphyromonas) gingivalis fimbriae activate mouse peritoneal macrophages and induce gene expression and production of interleukin-1. **Infect. Immun.**, v.59, p.1972-1977, 1991.

HARASZTHY, V.I.; ZAMBON, J.J.; TREVISAN, M.; SHAH, R.; ZEID, M.; GENCO, R.J. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. **J. Dent. Res.**, v.77, p.666, 1998.

HARASZTHY, V.I.; ZAMBON, J.J.; TREVISAN, M.; ZEID, M.; GENCO, R.J. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. **J. Periodontol.**, v.71, n.10, p.1554-60, 2000.

HARTLAND, A.; GOSLING, P. Microalbuminúria: Yet another cardiovascular risk factor? **Ann. Clin. Biochem.**, v.36 (PT.6), p.700-703, 1999.

HART T., KORNMAN, K.S. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. **Periodontol. 2000**, v.14, p.202-215, 1997.

HATANAKA, K.; LI, X.A.; MASUDA, K.; YUTANI, C.; YAMAMOTO, A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. **Pathol. Inv.**, v.45, p.635-641, 1995.

HENRY, T.; POMMIER, S.; JOURNET, L.; BERNADAC, A.; GORVEL, J.P.; LLOUBÈS, R. Improved methods form producing outer membrane vesicles in Gram-negative bacteria. **Res. Microbiol.**, v.155, p.437-446, 2004.

HILLEGE, H.L.; JANSSEN, W.M.; BAK, A.A.A.; DIERCKS, G.F.H.; GROBBEE, D.E.; CRIJNS, H.J.G.M.; VAN GILST, W.H.; DE ZEEUW, D.; DE JONG, P.E.; PREVEND STUDY GROUP. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. **J. Intern. Med.**, v.249, n.6, p.519-526, 2001.

HIRSCHFIELD, G.M.; PEPYS, M.B. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. **Q. J. Med.**, v.96, p.793-807, 2003.

HOEHNER, C.M.; GREENLUND, K.J.; NAJARIAN, S.R.; CASPER, M.L.; MCCLELLAN, W.M. Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic Native Americans. The inter-tribal heart project. Diabetes complicating pregnancy. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.13, p.1626-1634, 2002.

HOLMLUND, A.; HOLM, G.; LIND, L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4254 subjects. **J. Periodontol.**, v.77, n.7, p.1173-1178, 2006.

HOWELL, P.P.; RIDKER, P.M.; AJANI, U.A.; HENNEKENS, C.H.; CHRISTEN, W.G. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in US male physicians. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.37, p.445-450, 2001.

HUJOEL, P.P. Does chronic periodontitis cause coronary heart disease? A review of the literatura. **JADA**, v.133, p.31S-36S, Jun.2002.

HUJOEL, P.P.; DRANGSHOLT, M.; SPIEKERMAN, C.; DEROUEN, T. A. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. **JADA**, v.132, p.883-889, 2001.

HUJOEL, P.P.; DRANGSHOLT, M.; SPIEKERMAN, C.; DeROUEN, T.A. Periodontal disease and coronary heart disease risk. **JAMA**, v.284, p.1406-1410, 2000.

HUNG, H.; JOSHIPURA, K.; COLDITA, G.; MANSON, J.E.; RIMM, E.B.; SPEIZER, F.E.; WILLETT, W.C. The association between tooth loss and coronary heart disease in men and women. **J. Public Health Dent.**, v.64, p.209-215, 2004.

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, p.334-340, 2003.

IWAMOTO, Y.; NISHIMURA, F.; SOGA, Y.; TAKEUCHI, K.; KURIHARA, M.; TAKASHIBA, S.; MURAYAMA, Y. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, v.74, p.1231-1236, 2003.

JAIN, A.; BATISTA JR., E.L.; SERHSN, C.; STAHL, G.L.; VAN DYKE, T.E. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. **Infect. Immun.**, v.71, n.10, p.6012-6018, 2003.

JAJICH, C.L.; OSTFELD, A.M.; FREEMAN JR., D.H. Smoking and coronary heart disease mortality in the elderly. **JAMA**, v.252, p.2831-2834, 1984.

JANSSON, L.; LAVSTEDT, S.; FRITHIOF, L.; THEOBALD, H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. **J. Clin. Periodontol.**, v.28, p.762-768, 2001.

JENSEN, J.S.; FELDT RASMUSSEN, B.; STRANDGAARD, S.; SCHROLL, M.; BORCH-JOHNSEN, K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. **Hypertension**, v.35, p.898-903, 2000.

JOHNSON, A.M. Amino Acids, Peptides, and Proteins. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R.; BRUNS, D.E. **Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics**. 40<sup>th</sup>.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. cap.20, p.533-595.

JOHNSON, C.A.; LEVEY, A.S.; CORESH, J.; LEVIN, A.; LAU, J.; EKNOYAN, G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. **Am. Fam. Physician**, v.70, p.869-876, 2004a.

JOHNSON, C.A.; LEVEY, A.S.; CORESH, J.; LEVIN, A.; LAU, J.; EKNOYAN, G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. **Am. Fam. Physician**, v.70, n.6, p.1091-1097, 2004b.

JOHNSON, R.J.; RODRIGUEZ-ITURBE, B.; KANG, D.H.; FEIG, D.I.; HERRERA-ACOSTA, J. A unifying pathway for essential hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v.18, p.431-440, 2005.

JOSHIPURA, K.J.; RIMM, E.B.; DOUGLASS, C.W.; TRICHOPOULOS, D.; ASCHERIO, A.; WILLET, W.C. Poor oral health and coronary heart disease. **J. Dent. Res.**, v.75, p.1631-1636, 1996.

JOSHIPURA, K.J.; RITCHIE, C.S. Strength of evidence relating periodontal disease and cardiovascular disease. **Inside Dent.**, v.2, ed. special 1, p.1-9, 2006.

JOSS, A.; ADLER, R.; LANG, N.P. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. **J. Clin. Periodontol.**, v.21, n.6, p.402-408, 1994.

KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P.; GORDON, T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. News perspectives based on the Framingham study. **Ann. Intern. Med.**, v.90, p.85-91, 1979.

KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P.; GORDON, T.; McNAMARA, P.M. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. **Ann. Intern. Med.**, v.74, p.1-12, 1971a.

KANNEL, W.B.; GORDON, T.; SCHWARTZ, M.J. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. **Am. J. Cardiol.**, v.27, p.335-346, 1971b.

KANNEL, W.B.; STAMPFER, M.J.; CASTELLI, W.P.; VERTER, J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. **Am. Heart J.**, v.108, p.1347-1352, 1984.

KAPLAN, I.V.; ATTAELMANNAN, M.; LEVINSON, S.S. Fibrinogênio is an antioxidant that protects  $\beta$ -lipoproteins at physiological concentrations in an in vitro cell free system. **Atherosclerosis**, v.158, p.455-463, 2001.

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

KAYSEN, G.A.; LEVIN, N.W. Why measure serum albumin levels? **J. Ren. Nutr.**, v.12, p.148-150, 2002.

KINANE, D.F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. **Periodontol.** 2000, v.25, p.8-20, 2001.

KLAUSEN, K.; BORCH-JOHNSSEN, K.; FELDT-RASMUSSEN, B.; JENSEN, G.; CLAUSEN, P.; SCHARLING, H.; APPELYARD, M.; JENSEN, J. S. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. **Circulation**, v.110, p.32-35, 2004.

KNIGHT, E.L.; CURHAN, G.C. Albuminuria: moving beyond traditional microalbuminuria cut-points. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v.12, p.283-284, 2003.

KSHIRSAGAR, A.V.; MOSS, K.L.; ELTER, J.R.; BECK, J.D.; OFFENBACHER, S.; FALK, R.J. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **Am. J. Kidney Dis.**, v.45, p.650-657, 2005.

KUBONO, K.; SAKURABAYASHI, I.; NAWA, T.; TSUKADA, Y. Immunoglobulin interference in the homogeneous HDL cholesterol methods. **Clin. Chem.**, v.46, p.A98, 2000.

KUMAR, P.S.; GRIFFEN, A.L.; MOESCHBERGER, M.L.; LEYS, E.J. Identification of candidate periodontal pathogens and beneficial species by quantitative 16S clonal analysis. **J. Clin. Microbiol.**, v.43, p.3944-3955, 2005.

KUSHNER, I.; RAKITA, I.; KAPLAN, M.H. Studies of acute phase protein, II: localization Cx-protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. **J. Clin. Invest.**, v.42, p.286-292, 1963.

KUULASMAA, K.; TUNSTALL-PEDOE, H.; DOBSON, A.; FORTMANN, S.; SANS, S.; TOLONEN, H.; EVANS, A.; FERRARIO, M.; TUOMILEHTO, J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. **Lancet.**, v.355, n.9205, p.675-687, 2000.

LAGERVALL, M.; JANSSON, L.; BERGSTROM, J. Systemic disorders in patients with periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, v.30, p.293-299, 2003.

LAGRAND, W.K.; NIESSEN, J.W.M.; WOLBINK, G.J.; JASPAR, E.H.; VISSER, C.A.; VERHEUG, F.W.A.; MEJER, C.J.L.M.; HACK, C.E. C- reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. **Circulation**, v.95, p.97-103, 1997.

LAGRAND, W.K.; VISSER, C.A.; HACK, C.E.; NIESSEN, H.W.; NIJMEIJER, R. C-reactive protein and cardiovascular disease: linked by complement? **Nephrol. Dial. Transplant**, v.15, p.1709-1710, 2000.

LAGRAND, W.K.; VISSER, C.A.; HERMENS, W.T.; NIESSEN, H.W.M.; VERHEUGT, F.W.A.; WOLBINK, GERT-JAN; HACK, E. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? **Circulation**, v.100, p.96-102, 1999.

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. Biol.**, v.23, n.8, p.1405-1411, 2003.

LAMB, E.; NEWMAN, D.J.; PRICE, C.P. Kidney Function Tests. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R.; BRUNS, D.E. **Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics**. 40<sup>th</sup>.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. cap.24, p.797-835.

LANG, N.P.; JOSS, A.; ORSANIC, T.; GUSBERTI, F.A.; SIEGRIST, B.E. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? **J. Clin. Periodontol.**, v.13, p.590-596, 1986.

LARAGH, J.H.; BLUMENFELD, J.D. Essential hypertension. In: BRENNER, B.M. **Brenner and Rector's the Kidney**. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p.1967-2006.

LEE, I.; HSICH, C.; PAFFENBARGER, R.S. Exercise intensity and longevity in men. **JAMA**, v.273, p.1179-1184, 1995.

LEIVADAROS, E.; VAN DER VELDEN, U.; BIZARRO, S.; TEM HEGGELER, J.M.A.G; GERDES, V.E.A.; HOEK, F.J.; NAGY, T.O.M.; SCHOLMA, J.; BAKKER, S.J.L.; GANS, R.O.B.; TEM CATE, H.; LOOS, B. G. A pilot study into measurements of makers of atherosclerosis in periodontitis. **J. Periodontol.**, v.76, n.1, p.121-128, 2005.

LEVEY, A.S.; BOSCH, J.P.; LEWIS, J.B. GREENE, T.; ROGERS, N.; ROTH, D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann. Intern. Med.**, v.130, p.461-470, 1999.

LEVEY, A.S.; GREENE, T.; KUSEK, J.W.; BECK, G.J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.11, p.AO828, 2000.

LI, L.; MESSAS, E.; BATISTA JR., E.L.; LEVINE, R.A.; AMAR, S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. **Circulation**, v.105, p.861-867, 2002.

LINDLHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

LOCKER, D.; SLADE, G.D.; MURRAY, H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: A review. **Periodontol 2000**, v.16, p.16-33, 1998.

LOESCHE, W.J. Association of the oral flora with important medical diseases. **Curr. Opin. Periodontol.**, v.4, p.21-28, 1997.

LOOS, B.G.; CRAANDIJK, J.; HOEK, F.J.; WERTHEIM-VAN DILLEN, P.M.; VAN DER VELDEN, U. Elevation of systemic makers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **J. Periodontol.**, v.71, p.1528-1534, 2000.

LÖSCHE, W.; KARAPETOW, F.; POHL, A.; POHL, C.; KOCHER, T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, v.27, p.537-541, 2000.

LUSIS, A.J. Atherosclerosis. **Nature**, v.407, p.233-241, 2000.

LYDAKIS, C.; LIP, G.Y.H. Microalbuminuria and cardiovascular risk. **Q. J. Med.**, v.91, p.381-391, 1998.

MACHTEI, E.E.; CHRISTERSSON, L.A.; GROSSI, S.G.; DUNFORD, R.; ZAMBON, J.J.; GENCO, R.J. Clinical criteria for definition of established periodontitis. **J. Periodontol.**, v.63, p.206-214, 1992.

MACKIEWICZ, A.; SPEROFF, T.; GANAPATHI, M.K.; KUSHNNER, I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. **J. Immunol.**, v.146, p.3032-3037, 1991.

MALTA, D.C.; CEZÁRIO, A.C.; MOURA, L.; MORAIS NETO, O.L.; SILVA JR, J.B. Vigilância e prevenção das doenças não transmissíveis no contexto do SUS. **Epidemiol. Serviços Saúde**, v.15, n.1, p.47-65, 2006.

MALTHANER, S.C.; MOORE, S.; MILLS, M.; SAAD, R.; SABATINI, R.; TAKACS, V.; McMAHAN, A.C.; OATES, T.W.JR. Investigation of the association between angiographically defined coronary artery disease and periodontal disease. **J. Periodontol.**, v.73, p.1169-1176, 2002.

MATTILA, K.J.; NIEMINEN, M.S.; VALTONEN, V.V.; RASI, V.P.; KESANIEMI, Y.A.; SYRJAL, S.L.; JUNGELL, P.S.; ISOLUOMA, M.; HIETANIEMI, K.; JOKINEN, M.J. Association between dental health and acute myocardial infarction. **B. M. J.**, v.298, p.779-781, 1989.

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, p.588-592, 1995.

MATTILA, K.; VESANEN, M.; VALTONEN, V.; NIEMINEN, M.; PALOSUO, T.; RASI, V.; ASIKAINEN, S. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels, a pilot study. **BMC Infect. Dis.**, v.2, p.30-33, 2002.

MEMON, R.A.; FEINGOLD, K.R.; GRUNFELD, C. Cytokines and intermediary metabolism. In: REMICK, D.G.; FRIEDLAND, J.S.; editors. **Cytokines in health and disease**. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcel Dekker, 1997. p.381-399.

MENDALL, M.A.; PATEL, P.; BALLAM, L.; STRACHAN, D.P.; NORTHFIELD, T.C. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. **B. M. J.** v.312, p.1061-1065, 1996.

MERCANOGLU, F.; OFLAZ, H.; ÖZ, O.; GÖKBÜGET, A.Y.; GENCHELLAC, H.; SEZER, M.; NISANCI, Y.; UMMAN, S. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. **J. Periodontol.**, v.75, p-1694-1700, 2004.

MOGENSEN, C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. **N. Engl. J. Med.**, v.310, p.356-360, 1984.

MORRISON, H.I.; ELLISON, L.F.; TAYLOR, G.W. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. **J. Cardiovasc. Risk**, v.6, p.7-11, 1999.

MORRI, A.J.; STEELE, J.; WHITE, D.A. The oral cleanliness and periodontal health of uk adults in 1998. **Br. Dent. J.**, v.191, p.186-192, 2001.

MROZ JR., R.C. Clinical enzymology. In: ANDERSON, S.C.; COCKAYNE, S. **Clinical chemistry concepts & applications**. New York: Mc Graw-Hill, 2003. cap.11, p.179-202.

MULLALLY, B.H.; LINDEN, G.J. The periodontal condition of regular dental attenders in Northern Ireland. **J. Clin. Periodontol.**, v.19, p.174-181, 1992.

NAGHAVI, M.; LIBBY, P.; FALK, E.; CASSCELLS, W.; LITOVSKY, S.; RUMBERGER, J.; BADIMON, J.J.; STEFANADIS, C.; MORENO, P.; PASTERKAMP, G.; FAYAD, Z.; STONE, P.H.; WAXMAN, S.; RAGGI, P.; MADJID, M.; ZARRABI, A.; BURKE, A.; YUAN, C.; FITZGERALD, P.J.; SISCOVICK, D.S.; DE KORTE, C.L.; AIKAWA, M.; AIRAKSINEN, K.E.J.; ASSMANN, G.; BECKER, C.R.; CHESEBRO, J.H.; FARB, A.; GALIS, Z.S.; JACKSON, C.; JANG, I.K.; KOENIG, W.; LODDER, R.A.; MARCH, K.; DEMIROVIC, J.; NAVAB, M.; PRIORI, S.G.; REKHTER, M.D.; BAHR, R.; GRUNDY, S.M.; MEHRAN, R.; COLOMBO, A.; BOERWINKLE, E.; BALLANTYNE, C.; INSULL JR., W.; SCHWARTZ, R.S.; VOGEL, R.; SERRUYS, P.W.; HANSSON, G.K.; FAXON, D.P.; KAUL, S.; DREXLER, H.; GREENLAND, P.; MULLER, J.E.; VIRMANI, R.; RIDKLER, P.M.; ZIPES, D.P.;

SHAH, P.K.; WILLERSON, J.T. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. **Circulation**, v.108, p.1664-1672, 2003a.

NAGHAVI, M.; LIBBY, P.; FALK, E.; CASSCELLS, W.; LITOVSKY, S.; RUMBERGER, J.; BADIMON, J.J.; STEFANADIS, C.; MORENO, P.; PASTERKAMO, G.; FAYAD, Z.; STONE, P.H.; WAXMAN, S.; RAGGI, P.; MADJID, M.; ZARRABI, A.; BURKE, A.; YUAN, C.; FITZGERALD, P.J.; SISCOVICK, D.S.; DE KORTE, C.L.; AIKAWA, M.; AIRAKSINEN, K.E.J.; ASSMANN, G.; BECKER, C.R.; CHESEBRO, J.H.; FARB, A.; GALIS, Z.S.; JACKSON, C.; JANG, I. K.; KOENIG, W.; LODDER, R.A.; MARCH, K.; DEMIROVIC, J.; NAVAB, M.; PRIORI, S.G.; REKTER, M.D.; BAHR, R.; GRUNDY, S.M.; MEHRAN, R.; COLOMBO, A.; BOERWINKLE, E.; BALLANTYNE, C.; INSULL, W.; SCHWARTZ, R.S.; VOGEL, R.; SERRUYS, P.W.; HANSSON, G.K.; FAXON, D.P.; KAUL, S.; DREXLER, H.; GREENLAND, P.; MULLER, J.E.; VIRMANI, R.; RIDKLER, P.M.; ZIPES, D.P.; SHAH, P.K.; WILLERSON, J.T. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. **Circulation**, v.108, p.1772-1778, 2003b.

NCEP. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, Chicago, v.285, n.19, p.2486-2497, 2001.

NAKAMURA, M.; ONODA, T.; ITAI, K.; OHSAWA, M.; SATOU, K.; SAKAI, J.; TONARI, Y.; HIRAMORI, K.; OKAYAMA, A. Association between serum C-reactive protein levels and microalbuminuria: a population-based cross-sectional study in Northern Iwate, Japan. **Intern. Med.**, v.43, n.10, p.919-925, 2004.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am. J. Kidney Dis.**, v.39, n.2 suppl. 1, p.S1-266, 2002.

NEWMAN, D.J.; PRICE, C.P. Kidney function tests. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R.; BRUNS, D.E. **Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics**. 40<sup>th</sup>.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. cap.24, p.797-835.

NISENGARD, R.J.; NEWMAN, M.G. **Oral microbiology and microbiology**. 2<sup>nd</sup>.ed. Philadelphia: Saunders, 1994.

NISHIHARA, T.; KOSEKI, T. Microbial etiology of periodontitis. **Periodontol.**2000, v.36, p.14-26, 2004.

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

NOBREGA, A.M.; GOMES, C.P.; LEMOS, C.C.S.; BREGMAN, R. Is it possible to use modification of diet in renal disease (MDRD) equation in a Brazilian population? **J. Nephrol.**, v.19, p.196-199, 2006.

NOGUEIRA, D.M.; STRUFALDI, B.; HIRATA, M.H.; ABDALLA, D.S.P.; HIRATA, R.D.C. Exploração Funcional do Rim. In: \_\_\_\_\_. **Métodos de Bioquímica Clínica**. São Paulo: Pancast, 1990. cap.7, p.139-151.

O'CONNOR, S.; TAYLOR, C.; CAMPBELL, L.A.; EPSTEIN, S.; LIBBY, P. Potencial infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. **Emerg. Infect. Dis.**, v.7, p.780-788, 2001.

OLINESCU, R.M.; KUMMEROW, F.A. Fibrinogênio is an efficient antioxidant. **J. Nutr. Biochem.**, v.12, p.162-169, 2001.

OWEN, J.A.; IGGO, B.; SCANDRETT, F.F.; STEWARD, C.P. The determination of creatinine in plasma or serum, and in urine; a critical examination. **Biochem. J.**, v.58, p.426-437, 1954.

PACKER, M. Why do the kidneys release rennin in patients with congestive heart failure? A nephrocentric view of converting-enzyme inhibition. **Eur. Heart J.**, v.11, suppl. D, p.44-52, 1990.

PAGE, R.C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. **Ann. Periodontol.**, v.3, p.108-120, 1998.

PAQUETTE, D.W. The periodontal-cardiovascular link. **Compend. Contin. Educ. Dent.**, v.25, n.9, p.681-692, 2004.

PASSING, H.; BABLOK, W.A. A new biometrical procedure for testing of measurements from two different analytical methods. Aplicattion of linear

regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. **J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, v.21, p.709-720, 1983.

PEARSON, T.A.; MENSAH, G.A.; ALEXANDER, R.W.; ANDERSON, J.L.; CANNON, R.O.; CRIQUI, M.; FADL, Y.Y.; FORTMANN, S.P.; HONG, Y.; MYERS, G.L.; RIFAI, N.; SMITH JR., S.C.; TAUBERT, K.; TRACY, R.P.; VINICOR, F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v.107, p.499-511, 2003.

PEDRINELLI, R.; DELLÓMO, G.; DI BELLO, V.; PELLEGRINI, G.; PUCCI, L.; DEL PRATO, S.; PENNO, G. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.24, p.2414-2419, 2004.

PEPYS, M.B.; ROWE, I.F.; BALTZ, M.L. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. **Int. Rev. Exp. Pathol.**, v.27, p.83-111, 1985.

PERLOFF, D.; GRIM, C.; FLACK, J.; FROHLICH, E.D.; HILL, M.; MCDONALD, M.; MORGENSTERN, B.Z. For the writing group. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. **Circulation**, v.88, p.2460-2467, 1993.

PRISANT, L.M.; ALPERT, B.S.; ROBLINS, C.B. American National Standard for noautomated sphygmomanometers: summary report. **Am. J. Hypertens.**, v.8, p.210-213, 1995.

PUSSINEN, P.J.; JAUHIAINEN, M.; VILKUNA-RAUTIAINEN, T.; SUNDVALL, J.; VESANEN, M.; MATTILA, K.; PALOSUO, T.; ALFTHAN, G.; ASIKAINEN, S. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. **J. Lipid. Res.**, v.45, p.139-147, 2004.

PUSSINEN, P.J.; VILKUNA-RATIAINEN, T.; ALFTHAN, G.; MATILLA, K.; ASIKAINEN, S. Multiserotype enzyme-linked immunosorbent assay as a diagnostic aid for periodontitis in large-scale studies. **J. Clin. Microbiol.**, v.40, p.512-518, 2002.

QI, M.; MIYAKAWA, H.; KURAMITSU, H.K. Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. **Microbial. Pathogen.**, v.35, p.259-267, 2003.

RAGGHianti, M.S.; GREGHI, S.L.A.; LAURIS, J.R.P.; SANT'ANA, A.C.P.; PASSANEZI, E. Influence of age, sex, plaque and smoking on periodontal conditions in a population from Bauru, Brazil. **J. Appl. Oral Sci.**, v.12, n.4, p.273-279, 2004.

RAMFJORD, S.P. Design of studies or clinical trials to evaluate the effectiveness of agents or procedures for the prevention, or treatment, of loss of the periodontium. **J. Periodontal Res.**, v.9, n.14, p.78-93, 1974.

RIDKER, P.M.; GLYNN, R.J.; HENNEKENS, C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. **Circulation**, v.97, p.2007-2011, 1998.

RIDKER, P.M.; HAUGHIE, P. Prospective studies of CRP as a risk factor for cardiovascular disease. **J. Investig. Med.**, v. 46, p.391-395, 1998.

RIDKER, P.M. Inflammation, infection and cardiovascular risk: how good is the clinical evidence? **Circulation**, v.97, p.1671-1674, 1998.

RIDKER, P.M.; RIFAI, N.; CLEARFIELD, M.; DOWS, J.R.; WEISS, S.E.; MILES, J.S.; GOTTO, A.M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. **N. Engl. J. Med.**, v.344, p.1959-1965, 2001.

RIFAI, N.; RIDKER, P.M. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. **Clin. Chem.**, v.49, p.666-669, 2003.

RIFAI, N.; TRACY, R.P.; RIDKER, P.M. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. **Clin. Chem.**, v.45, n.12, p.2136-2141, 1999.

RIFAI, N.; WARNICK, G.R. Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Other Cardiovascular Risk Factors. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R.; BRUNS, D.E. **Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics**. 40<sup>th</sup>.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. cap.26, p.903-981.

ROBERTS, L.W.; Mc MILLIN, G.A.; BURTIS, C.A.; BRUNS, D.E. Reference information for the clinical laboratory In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R.;

BRUNS, D.E. **Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics**. 40<sup>th</sup>.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. cap.56, p.2251-2318.

ROMUNDSTAD, S.; HOLMEN, J.; KVENILD, K.; HALLAN, H.; ELLEKJAER, H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2089 apparently healthy individuals: a 4.4-years follow-up study. The nord-trondelag health study (HUNT), Norway. **Am. J. Kidney Dis.**, v.42, p.466-473, 2003.

ROSS, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease [review]. **N. Engl. J. Med.**, v.340, n.2, p.115-126, 1999.

ROWE, I.L.; SOUTAR, A.K.; TRAYNER, I.M.; THOMPSON, G.R.; PEPYS, M.B. Circulating human C-reactive protein binds very low density lipoproteins. **Clin. Exp. Immunol.**, v.58, p.237-244, 1984.

SAITO, T.; MURAKAMI, M.; SHIMAZAKI, Y.; OOBAYASHI, K.; MATSUMOTO, S.; KOGA, T. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. **J. Periodontol.**, v.74, p.1741-1746, 2003.

SAITO, T.; SHIMAZAKI, Y.; KIYOHARA, Y.; KATO, I.; KUBO, M.; LIDA, M.; KOGA, T. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. **J. Dent. Res.**, v.83, n.6, p.485-490, 2004.

SAREMI, A.; NELSON, R.G.; TULLOCH-REID, M.; HANSON, R.L.; SIEVERS, M.L.; TAYLOR, G.W.; SHLOSSMAN, M.; BENNETT, B.W.; GENCO, R.; KNOWLER, W.C. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.28, p.27-32, 2005.

SARNAK, M.J.; LEVEY, A.S.; SCHOOLWERTH, A.C.; CORESH, J.; CULLETON, B.; HAMM, L.L.; McCULLOUGH, P.A.; KASISKE, B.L.; KELEPOURIS, E.; KLAG, M.J.; PARFREY, P.; PFEFFER, M.; RAIJ, L.; SPINOSA, D.J.; WILSON, P.W.; AMERICAN HEART ASSOCIATION COUNCILS ON KIDNEY IN CARDIOVASCULAR DISEASE, HIGH BLOOD PRESSURE RESEARCH, CLINICAL CARDIOLOGY, AND EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. **Circulation**, v.108, n.17, p.2154-2169, 2003.

SCHLEGEL-BREGENZER, B.; PERSON, R.E.; LUKEART, S.; BRAHAM, P.; OSWALD, T.; PERSSON, G.R. Clinical and microbiological findings in elderly subject with gingivitis or periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v.25, p.897-907, 1998.

SCHOEN, F.J.; LEVY, R.J. Pathology of substitute heart valves: new concepts and developments. **J. Card. Surg.**, v.9 (Suppl. 2), p.222-227, 1994.

SCUTERI, A.; NAJJAR, S.S.; MORRELL, C.H.; LAKATTA, C.H. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events. **Diabetes Care**, v.28, p.882-887, 2005.

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

SHEEHAN, M.T.; MICHAEL, D.J. Metabolic Complications of obesity. **Med. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v.84, n.2, p.363-385, 2000.

SHEPHARD, M.D.; PENBERTHY, L.A.; FRASER, C.G. Short-and long-term biological variation in analytes in urine of apparently healthy individuals. **Clin. Chem.** v.27, n.4, p.569-573, 1981.

SHINE, B; DE BEER, F.C.; PEPSYS, M.B. Solid phase radioimmunoassay for C-reactive protein. **Clin. Chim. Acta**, v.117, p.13-23, 1981.

SHLOSSMAN, M.; KNOWLER, W.C.; PETTITT, D.J.; GENCO, R.J. Type 2 diabetes and periodontal disease. **J. Am. Dent. Assoc.**, v.121, p.532-536, 1990.

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.

SLOTS, J. Herpesviruses in periodontal diseases. **Periodontol.** 2000, v.38, p.33-62, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.77, supl.3, p.1-48, 2001.

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

SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A.D. Periodontal microbial ecology. **Periodontol. 2000**, v.38, p.135-187, 2005.

SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A.D. The nature of periodontal diseases. **Ann. Periodontol.**, v.2, p.3-10, 1997.

SOJAR, H.T.; SHARMA, A.; GENCO, R.J. Porphyromonas gingivalis fimbriae bind to cytokeratin of epithelial cells. **Infect. Immun.**, v.70, n.1, p.96-101, 2002.

STAESSEN, J.A.; WANG, J.G.; THIJS, L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. **Lancet**, v.358, p.1305-1315, 2001.

STEHOUWER, C.D.; GALL, M.A.; TWISK, J.W.; KNUDSEN, E.; EMEIS, J.J.; PARVING, H.H. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. **Diabetes**, v.51, p.1157-1165, 2000.

STEHOUWER, C.D.; NAUTA, J.J.; ZELDENRUST, G.C.; HACKENG, W.H.; DONKER, A.J.; DEN OTTOLANDER, G.J. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet**, v.340, p.319-323, 1992.

STUVELING, E.M. Incidence and risk factors for microalbuminuria in the non-diabetic general population. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.14, p.679-680A, 2003.

TARNOW, L.; STEHOUWER, C.D.; EMEIS, J.J.; POIRIER, O.; CAMBIEN, F.; HANSEN, B.V.; PARVING, HANS-HENRICK. Plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein E gene polymorphisms and diabetic angiopathy. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.15, p.625-630, 2000.

TAYLOR, B.A.; TOFLER, G.H.; CAREY, H.M.R.; MOREL-KOPP, M.C.; PHILCOX, S.; CARTER, T.R.; ELLIOTT, M.J.; KULL, A.D.; WARD, C.; SCHENCK, K. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic makers of cardiovascular risk. **J. Dent. Res.**, v.85, n.1, p.74-78, 2006.

TOMAR, S.L.; ASMA, S. Smoking attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES III. **J. Periodontol.**, v.71, p.743-751, 2000.

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, p.911-920, 2007.

TU, Y.K.; GILTHORPE, M.S.; GRIFFITHS, G.S.; MADDICK, I.H.; EATON, K.A.; JOHNSON, N.W. The application of multilevel modeling in the analysis of longitudinal periodontal data – part I: absolute levels of disease. **J. Periodontol.**, v.75, p.127-136, 2004.

TUOMINEN, R.; REUNANEN, A.; PAUNIO, M.; PAUNIO, I.; AROMAA, A. Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths. **J. Dent. Res.**, v.82, p.713-718, 2003.

TYRALLA, K.; AMANN, K. Morphology of heart and arteries in renal failure. **Kidney Int. Suppl.**, v.84, n.S80-S83, 2003.

VAN DYKE; DAVE, S. Risk factors for periodontitis. **J. Int. Acad. Periodontol.**, v.7, n.1, p.3-7, 2005.

VILLELA, N.R.; AGUIAR, L.G.K.; BAHIA, L.; BOTTINO, D.; BOUSKELA, E. Does endothelial dysfunction correlate better with waist-to-hip ratio than with body mass index or waist circumference among obese patients? **Clinics**, v.61, n.1, p.53-58, 2006.

VILKUNA-RAUTIAINEN, T.; ALFTHAN, G.; MATILLA, K.; SUNDVALL, J.; PALOSUO, T.; JAUHIAINEN, M.; VESANEN, M.; ASIKAINEN, S.; PUSSINEN, P.J. Macrophage activation and atherogenic properties of low density lipoprotein (LDL) in relation to periodontitis. In: INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR DENTAL RESEARCH, 81<sup>ST</sup>, 2003. Goteborg, Sweden, **Proceedings...Abstracts**1155. Disponível em:

[http://iadr.confex.com/iadr/2003Goteborg/techprogram/abstract\\_34679.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2003Goteborg/techprogram/abstract_34679.htm)  
 Acesso em: 20 nov.2006.

VIRCHOW, R. **Gesammelte abhandlungen zur wissen-schaftlichen medicin: phlogose ung trombose in Yefussystem**. Berlim: Meidinger Sohn, 1856. p.458-463.

VON ROKITANSKY, C.A. **Manual of pathological anatomy**. London: The Sydenham Society, 1852. v.4, p.201-208.

WAKAI, K.; KAWAMURA, T.; UMEMURA, O.; HARA, Y., MACHIDA, J.; ICHIHARA, Y.; MIZUNO, Y.; TAMAKOSHI, A.; LIN, Y.; NAKAYAMA, T.; OHNO, Y. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, v. 26, p. 664-672, 1999.

WHELTON, P.K.; HE, J.; APPEL, I.J.; CUTLER, J.A.; HAVAS, S.; KOTCHEN, T.A.; ROCCELLA, E.J.; STOUT, R.; VALBONA, C.; WINSTON, M.C.; KARIMBAKAS, J.; NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health a divisory from the National High Blood Pressure Education Program. **JAMA.**, v.288, p.1882-1888, 2002.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of a WHO Consulation. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic. Geneva, 2000. 253p. (WHO Tech. Rep. Ser., 894).

WHO. WORLD HEALTH REPORT 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: Switzerland: World Health Organization, 2002. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2002>. Acesso em: 30 abr. 2006.

WIDLANSKY, M.; NOYAN, G.; KEANEY, J.; VITA, J.A. The clinical implication of endothelial dysfunction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.42, p.1149-1160, 2003.

WILLIAMS, R.C.; OFFENBACHER, S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. **Periodontol.** 2000, v.23, p.9-12, 2000.

WU, T.; TREVISAN, M.; GENCO, R. J.; DORN, J.P.; FALKNER, K.L.; SEMPOS, C.P. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. **Arch. Intern. Med.**, v.160, p.2749-2755, 2000.

YAMAMOTO, A.; NAKAMURA, M.; HINO, K.; SAITO, K.; MANABE, M. Development of a new homogeneous method for serum HDL-C. **Clin. Chem.**, v.46, p.A98, 2000.

YUDKIN, J.S.; FORREST, R.D.; JACKSON, C.A. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington diabetes survey. **Lancet**, v.2, p.530-533, 1988.

YUYUN, M.F.; KHAW, K.T.; LUBEN, R.; WELCH, A.; BINGHAM, S.A.; DAY, N.E.; WAREHAM, N. Microalbuminuria and stroke in a British population: the european prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. **J. Intern. Med.**, v.255, p.247-256, 2004.

ZIEBOLZ, D.; JAGER, G.C.; HORNECKER, E.; MAUSBERG, R.F. Periodontal findings and blood analysis of blood donors: a pilot study. **J. Contemp. Dent. Pract.**, v.8, n.5, p.43-50, 2007.