

FERNANDO JOSÉ DE OLIVEIRA

**PERIODONTITE, ATEROSCLEROSE E
CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

CAMPINAS

Unicamp

2010

FERNANDO JOSÉ DE OLIVEIRA

**PERIODONTITE, ATEROSCLEROSE E
CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

Tese de Doutorado em Ciências da Cirurgia apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências, área de concentração Fisiopatologia Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira

CAMPINAS

Unicamp

2010

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira - CRB-8ª / 6044

OL4p Oliveira, Fernando José de
Periodontite, aterosclerose e cardiopatia isquêmica /
Fernando José de Oliveira. Campinas, SP: [s.n.], 2010.

Orientadores: Reinaldo Wilson Vieira
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Periodontite. 2. DNA. 3. Crescimento bacteriano.
4. Cardiopatias. 5. Aterosclerose. 6. Isquemia.
I. Vieira, Reinaldo Wilson II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: Periodontitis, atherosclerosis and ischemic heart disease

- Keywords:**
- Periodontitis
 - DNA
 - Bacterial growth
 - Heart diseases
 - Atherosclerosis
 - Ischemia

Titulação: Doutor em Ciências

Área de concentração: Fisiopatologia cirúrgica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira

Prof. Dr. Antonio Sergio Martins

Prof^a. Dr^a. Desanka Dragosavac

Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile

Prof. Dr. João Nelson Rodrigues Branco

Data da defesa: 14-07-2010

Banca Examinadora da Defesa de Doutorado

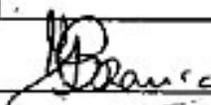
Fernando José de Oliveira

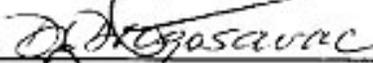
Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira

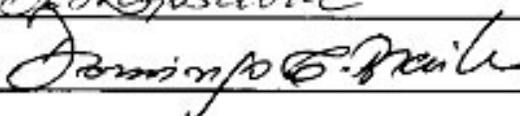
Membros:

1. Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira - 

2. Prof. Dr. Antonio Sergio Martins - 

3. Prof. Dr. João Nelson Rodrigues Branco - 

4. Profa. Dra. Desanka Dragosavac - 

5. Prof. Dr. Domingo Marcolino Braille - 

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 14/07/2010

*Quem crê em mim, ainda que morra, viverá;
e quem vive e crê em mim nunca morrerá.*

(João 11:25)

DEDICATÓRIA

A Deus,
Criador do Céu e da Terra,
por ter conduzido todos os meus passos,
onde a minha fé e o meu amor deve, certamente,
localizar-se num eterno e incomensurável infinito.

Aos meus pais
Fidelcino José de Oliveira e Arcina Farias de Oliveira (In memoriam),
que souberam, com toda simplicidade,
guiar-me e orientar-me para com respeito aos nossos semelhantes e,
estando onde estão certamente presentes,
influenciaram em vida.

À minha querida esposa
Ivone Oliveira,
que soube administrar com muito equilíbrio
as minhas ausências decorrentes deste trabalho,
a quem dedico meu especial amor por toda minha vida.

Às minhas queridas filhas,
Fernanda e Isadora,
as quais representam minha existência e fruto maior de toda minha vida.
Sem elas, certamente, um grande vazio habitaria no cerne do meu coração.

Ao Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira,
que acreditou todo tempo em nosso potencial,
semeando e nos incentivando na busca à pesquisa,
o meu sincero e grande agradecimento pela condução do nosso trabalho.

Ao querido amigo Nilson Antunes e sua digníssima esposa Márcia,
que foram, sem dúvida, peças fundamentais na positividade e ajuda em todos os
sentidos junto à disciplina de cirurgia cardíaca da FCM-UNICAMP.

AGRADECIMENTOS

RECEBAM MEU RESPEITO E GRATIDÃO

Ao Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira, orientador deste trabalho, que acreditou desde o início da temática apresentada, e nos credenciou para coleta e convívio junto à equipe e disciplina de cirurgia cardíaca da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), o meu eterno e inesquecível agradecimento.

Ao meu grande amigo Prof. Dr. Nilson Antunes, que foi uma mão amiga e de grande apoio em todas as horas no acompanhamento e monitoramento da nossa coleta do material desta tese, o meu sincero e eterno agradecimento.

À equipe de cirurgia cardíaca da Faculdade de Ciências Médicas - FCM-UNICAMP, Dr. Reinaldo Wilson Vieira, Pedro Paulo Martins de Oliveira, Orlando Petrucci Júnior, Nilson Antunes, Márcio Roberto do Carmo e os demais que nos acolheu com carinho e respeito, fica aqui registrado o meu eterno agradecimento de todo meu coração.

Ao Dr. Edson Antunes pela oportunidade que tem proporcionado à minha carreira profissional junto ao Departamento de Farmacologia da FCM, o meu eterno reconhecimento por tudo que tem feito por mim.

Ao amigo Prof. Dr. Otto Roberto Mendonça de Alencar, pela indicação desde a minha especialização, o meu sincero e eterno agradecimento.

Aos meus irmãos e irmãs, cunhados e cunhadas, e os demais que estão na companhia do eterno criador do mundo, os meus sinceros agradecimentos e apoio na minha ausência temporária.

RESUMO

Objetivo: Processos inflamatórios e infecciosos mediados por bactérias em sítios distantes têm sido descritos como fator de risco à doença coronariana isquêmica aguda (DCIA).

Métodos: Cento e oitenta e um pacientes com DCIA, com e sem periodontites crônicas, foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram admitidos no HC da UNICAMP e estratificados em três grupos: **grupo 1-** pacientes com periodontite crônica grave (31 homens e 19 mulheres; média de idade $55,1 \pm 11,29$ anos); **grupo 2-** pacientes com periodontite crônica leve (40 homens e 28 mulheres; média de idade $54,8 \pm 10,37$ anos); **grupo 3-** pacientes desdentados (43 homens e 20 mulheres; média de idade $67,5 \pm 8,55$ anos). Amostras sanguíneas foram coletadas para mensurar os perfis lipídico, hematológico e glicêmico. Além disso, biópsias de 17 artérias coronárias com aterosclerose e igual número de artérias torácicas interna sem degeneração aterosclerótica no grupo 1 foram investigadas. Para análise estatística utilizou-se a análise de variância (ANOVA) e o teste de Scheffé para comparações múltiplas.

Resultados: Triglicérides e LDL estavam elevados no grupo 1 em relação ao grupo 2. O HDL apresentou-se reduzido em 20% dos pacientes do grupo 1, e em 8% nos desdentados. A glicemia estava elevada no grupo 1. DNA de bactérias periodontais foram detectados em 58,8% das artérias coronárias.

Conclusões: Pacientes com DCIA e periodontite crônica grave podem apresentar perfil lipídico alterado, como também microorganismos associados com as periodontites crônicas graves podem permear dentro de vasos coronarianos.

ABSTRACT

Objective: Infectious and inflammatory processes mediated by bacteria in distant sites have been described as a risk factor for acute ischemic heart disease (AIHD).

Methods: One hundred one patients with AIHD with and without chronic periodontitis (CP) were included in this study. Patients were admitted to the HC-UNICAMP and stratified into three groups: in **group 1**, we selected patients with severe chronic periodontitis (31 men and 19 women, mean age $55,1 \pm 11,29$ years old); the **group 2** with mild chronic periodontitis (40 men and 28 women, mean age $54,8 \pm 10,37$ years old) and **group 3** represented by the toothless (43 men and 20 women, mean age $67,5 \pm 8,55$ years old). Blood samples were collected to measure the lipid profiles, hematological and blood glucose levels. In addition, biopsies of seventeen coronary arteries with atherosclerosis and an equal number of internal thoracic artery without atherosclerotic degeneration in group 1 were investigated. Statistical analysis by analysis of variance (ANOVA) and Scheffé test for multiple comparisons was performed.

Results: Triglyceride and LDL levels were elevated in group 1 than in group 2. HDL were reduced by 20% in group 1 and remained reduced by 8% in toothless. Blood glucose was higher in group 1. DNA of periodontal bacteria was detected in 58,8% of the coronary arteries.

Conclusions: Patients with (AIHD) and severe chronic periodontitis may have altered lipid profile, as well as microorganisms associated with chronic periodontitis can permeate into coronary vessels.

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aa	- <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
ACC/AHA	- Colégio Americano de Cardiologia e Associação Americana de Cardiologia
AI	- Angina instável
AC	- Artéria coronária
AE	- Angina estável
ATI	- Artéria torácica interna
ANOVA	- Análise estatística de variância
Apo A-I	- Apolipoproteína A-I
ARIC	- Risco Aterosclerótico em Comunidades
<i>B. typhosus</i>	- <i>Bacteroides typhosus</i>
CAL	- Nível de inserção clínica
Ccb	- Contagem de células brancas
CK	- Creatinina quinase
CI	- Cardiopatias isquêmicas
CKMB	- Creatinina quinase isoforma MB
CPITN	- Índice de necessidade de tratamento periodontal comunitário
<i>C. pneumoniae</i>	- <i>Chlamydia pneumoniae</i>

DC	- Doença coronariana
DCV	- Doença(s) cardiovascular(es)
DCVC	- Doença cardiovascular crônica
DNA	- Ácido desoxiribonucleico
dATP	- Trifosfato de deoxiadenosina
dCTP	- Trifosfato de deoxicitosina
dGTP	- Trifosfato de deoxiguanosina
dTTP	- Trifosfato de deoxitimidina
E	- Extensão
<i>E. coli</i>	- <i>Escherichia coli</i>
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
HC/UNICAMP	- Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
ICAM-1	- Molécula 1 de adesão intercelular
IMC	- Índice de massa corpórea
IES	- Índice de extensão e severidade
IFN-γ	- Interferon gama
IgG	- Imunoglobulina G

IL-1	- Interleucina 1
IL-1β	- Interleucina 1 beta
IL-6	- Interleucina 6
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
LPS	- Lipopolisacarídeos
mg/dL	- miligrama por decilitro
mm	- milímetro
mm³	- milímetro cúbico
MMPs	- Metaloproteinases da matriz
NHANES III	- Terceira inspeção e exame nacional de nutrição e saúde
NCEP-ATPIII	- Programa nacional de estudo do colesterol - painel III de tratamento do adulto
oxi-LDL	- Lipoproteína de baixa densidade oxidada
PCL	- Periodontite crônica localizada suave
PCP-UNC-15	- Sonda manual calibrada
PCR	- Proteína C Reativa
PCS	- Periodontite crônica generalizada severa
PGE2	- Prostaglandina E2
PD	- Profundidade de bolsa periodontal
Pg	- <i>Porphyromonas gingivalis</i>

PGE2	- Prostaglandina E2
<i>Pi</i>	- <i>Prevotella intermédia</i>
RCP	- Reação em cadeia da polimerase
rDNA	- Ácido desoxiribonucleico ribosômico
S	- Severidade
SIA	- Síndromes isquêmicas agudas
<i>Tf</i>	- <i>Tanerella forsytia</i>
TG	- Triglicérides
TNF-α	- Fator de necrose tumoral alfa
UNICAMP	- Universidade Estadual de Campinas
VCAM-1	- Molécula 1 de adesão da célula vascular
VLDL	- Lipoproteína de muito baixa densidade
<i>Workshop</i>	- Oficina de estudo (trabalho)

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1- Características demográficas e parâmetros clínicos dos pacientes com cardiopatias isquêmicas com e sem periodontites crônicas.....	49
Tabela 2- Perfil lipídico, glicemia e contagem de células brancas dos pacientes com cardiopatias isquêmicas com e sem periodontites crônicas.....	50
Tabela 3- Análise das amostras arteriais de microorganismos infecciosos (grupo PCS).....	52

LISTA DE FIGURA

	Pág.
Figura 1- Percentual das amostras arteriais infectadas por microorganismos (grupo PCS).....	53

	Pág.
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
1- INTRODUÇÃO	18
2- DADOS DA LITERATURA	22
2.1- Cardiopatias isquêmicas e periodontites crônicas	23
2.2- Estudos relacionando às periodontites crônicas e as cardiopatias isquêmicas	27
2.3- Mecanismos biológicos diretos no envolvimento das periodontites crônicas e as cardiopatias isquêmicas	31
2.4- Mecanismos biológicos indiretos no envolvimento das periodontites crônicas e as cardiopatias isquêmicas	35
3- OBJETIVOS	38
4- CASUÍSTICA E MÉTODO	40
5- RESULTADOS	47
6- DISCUSSÃO	54
7- CONCLUSÕES	61
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
9- ANEXOS	74
Anexo I	75
Anexo II	80

1- INTRODUÇÃO

Periodontites crônicas consistem em infecções bucais, induzidas por bactérias, as quais são encontradas nas superfícies das unidades dentárias e nos tecidos periodontais respectivamente. Clinicamente, elas se manifestam inicialmente como uma inflamação gengival e, posteriormente, formam-se bolsas ditas periodontais. Nesses sítios, há crescimento e desenvolvimento de microrganismos anaeróbios e subsequentemente ulceração do epitélio gengival com destruição do colágeno, ligamento periodontal e perda de osso alveolar, podendo chegar à esfoliação do órgão dentário (1).

As periodontites crônicas são principalmente causadas por bactérias gram-negativa incluindo *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) e *Tannerella forsythia* (Tf) entre outras (2).

De modo similar, é convincente e evidente, por estudos experimentais, a demonstração da liberação de mediadores inflamatórios proveniente dos monócitos periféricos quando retirados de pacientes portadores de periodontites e expostos in vitro aos lipopolisacarídeos bacterianos (3).

As periodontites crônicas envolvem infecções induzidas por uma variedade de microrganismos que podem invadir os tecidos superficiais e profundos do tecido conjuntivo gengival (2), podendo chegar 1.000.000.000 de bactérias numa simples bolsa periodontal. As periodontites crônicas são caracterizadas por múltiplos episódios de bacteremias transitórias, que permitem as espécies associadas com essa patologia bucal migrar para a circulação sistêmica e as placas ateromatosas concomitantemente (1).

O reflexo do grande acúmulo de bactérias na microflora periodontal é a produção de lipopolisacarídeos (LPS) liberada da membrana externa das bactérias periodontopatogênica gram-negativas (G-). Conseqüentemente, a resposta do hospedeiro é prontamente efetiva pelo recrutamento de células imunoinflamatórias onde produz uma grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6),

prostaglandinas E2 (PGE2) e as metaloproteinases da matriz (MMPs), as quais também são partes no processo de destruição dos tecidos periodontais (4).

Recentemente, vários estudos têm apresentado correlação entre as periodontites crônicas e o risco que representam para condições sistêmicas tais como doenças cardiovasculares, aterosclerose e parto prematuro (5,6).

Assim, o diagnóstico e tratamento das doenças periodontais não são somente importantes e confinados à manutenção da saúde dentária, mas também um importante ramo sistêmico (7).

Nesse contexto, as infecções periodontais podem ter muitos reflexos, levando e colocando o indivíduo em maior risco de acometimento por distúrbios potencialmente fatais entre as quais citamos doenças aterogênicas, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (5).

As doenças coronarianas isquêmicas agudas (DCIA - (angina instável e infarto agudo do miocárdio) incluem um amplo espectro de condições, abrangendo a angina instável ao infarto agudo do miocárdio com e sem onda Q detectada no eletrocardiograma.

A angina instável ocupa o centro desse espectro, causando incapacidade e grande risco de vida se comparada a uma angina estável - entretanto menos que um infarto agudo do miocárdio (IAM) (8).

O aparecimento de uma síndrome isquêmica aguda decorre por erosão ou ruptura de uma placa aterosclerótica, que determina a formação de trombose intracoronária. A obstrução de um vaso arterial assim como a circulação colateral, mas também a presença de constrição daquele vaso arterial no exato momento da ruptura de uma placa aterosclerótica determina e caracteriza clinicamente as diferentes síndromes coronárias agudas. O IAM com onda Q se correlaciona com trombose, enquanto sem onda Q é de características transitórias, ao passo que, na angina instável, o trombo pode comprometer o lume arterial (8).

Avaliação clínica e laboratorial em pacientes saudáveis para doenças sistêmicas indicam e induzem mais investigações a respeito do potencial de ligação entre as periodontites crônicas e as alterações dos elementos figurados e químicos sanguíneos (9).

Vários estudos têm demonstrado uma interrelação entre as periodontites crônicas e as DCIA com mecanismos biológicos plausíveis diretos e indiretos (10, 11,12).

Hipercolesterolemia, em particular, níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), hipertrigliceridemia e reduzidos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) são os maiores fatores de risco nas doenças cardiovasculares (13).

No entanto, não há comum acordo no papel das bactérias e infecções como fator etiológico primário das DCIA. Vários estudos têm avaliado a presença de bactérias associadas com as periodontites crônicas em espécimes coletadas da aorta e outros vasos arteriais e tecidos cardíacos respectivamente (14).

A base do presente estudo foi observar em pacientes vítimas de DCIA, com e sem periodontites crônicas, o comportamento do perfil lipídico, hematológico e bioquímico glicêmico sanguíneo, como também analisar por técnicas de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase) biópsias de artérias coronárias e mamárias interna para detectar a presença de *Clamýdia pneumoniae* e periodontopatógenos.

2- DADOS DA LITERATURA

2.1- Cardiopatias isquêmicas e periodontites crônicas

As cardiopatias isquêmicas (CI), principalmente associadas com aterosclerose, permanecem como uma das primeiras causas de mortes nos Estados Unidos, Europa e muitos países asiáticos (15).

No Brasil, mais precisamente no Estado de São Paulo no período compreendido de 1979 a 1996, a percentagem de óbitos por cardiopatias isquêmicas aumentou de 54,9% para 68,6%, com tendência crescente no período de 1992 a 1998 (16).

Aterosclerose é uma doença arterial, sendo o principal mecanismo contribuinte inicial para a patogênese das cardiopatias isquêmicas, derrame cerebral, doença arterial periférica, gangrena e perda de função de extremidades. O processo, em circunstâncias normais, é protetor e responde a insultos no endotélio e nas células musculares lisas da parede vascular, consistindo de formação fibrogordurosa e lesões fibrosas, precedida e acompanhada pela inflamação (17).

A lesão avançada da aterosclerose, quando excessiva, torna-se patológica, podendo ocluir a artéria envolvida e resulta numa excessiva resposta fibro-proliferativo-inflamatória para numerosas e diferentes formas de injúria (18).

O processo da doença, apoiado por evidências experimentais, é caracterizado por ser uma doença inflamatória (18,19).

Aterosclerose representa o resultado do progressivo acúmulo de placa, somatória da combinação de lipídeos, células musculares lisas, células inflamatórias e matriz extracelular dentro da camada íntima arterial, formando assim a estria gordurosa (19).

Com a maturação da placa, a capa fibrosa que cobre o material lipídico-aterosclerótico tem o potencial para erosão ou ruptura, conduzindo a formação de trombos e oclusão da artéria envolvida, resultando nas síndromes isquêmicas agudas (18,19).

Em geral o infarto agudo do miocárdio se associa a uma trombose mais extensa e duradoura, a angina instável a um trombo mais lábil enquanto o infarto agudo do miocárdio sem onda Q pode corresponder a uma oclusão transitória (8).

Entretanto, a sintomatologia clínica não permite uma diferenciação com certeza suficiente das diferentes síndromes, o que torna imprescindível a realização precoce de um eletrocardiograma (ECG) (20).

Mudanças na dieta alimentar e negligência dos hábitos saudáveis (inclusive atividade física) resultaram na elevada prevalência da obesidade, descontrole dos níveis do colesterol, hipertensão e diabetes, os quais são todos fatores de risco cardiovascular reconhecido (21).

Muitos estudos correlacionam o efeito do diabetes mellitus no periodonto-marginal, como também as periodontites crônicas têm efeito negativo no controle glicêmico (22).

As periodontites possuem em si mesmas famílias de doenças interrelacionadas. Embora difiram na etiologia, história natural, progressão da doença e resposta para a terapia, dividem o mesmo espectro na destruição tecidual (1).

Os eventos comuns na biopatologia são influenciados pelos modificadores da doença também conhecido como fatores ou indicadores de risco. Os fatores genéticos e o meio ambiente ou hábitos adquiridos diferem no estágio e forma de uma doença para outra (1).

Adicionalmente, fumo é outro fator de risco das periodontites crônicas e doenças cardiovasculares, tendo nesta última, aumento da mortalidade nos pacientes usuários (23).

Ausência do completo preenchimento dos fatores de riscos tradicionais para as doenças cardíacas isquêmicas agudas têm resultado em repetidas buscas de novos fatores de risco, os quais não são observados na clínica diária como

também na extensa proporção da população em geral com essa entidade patológica (24).

Periodontites crônicas e cáries dentárias representam as mais prevalentes doenças bucais e também as primeiras causas de perdas de dentes em humanos¹.

Periodontites crônicas são causadas principalmente por bactérias gram-negativas presentes nas superfícies das unidades dentárias e bolsa periodontais, sendo caracterizadas por inflamação e destruição do aparelho de inserção dos tecidos que circundam os elementos dentários, afetando um elevado número de pessoas na população adulta em suas formas leve a moderada (30% a 50%) e generalizada severa (5% a 15%) dos americanos acima de 30 anos de idade, com similares taxas de prevalência em outros continentes (1,25).

As doenças periodontais são classificadas de acordo com o último *Workshop* mundial em periodontia, como doenças gengivais ou confinadas aos tecidos moles periodontais e as periodontites crônicas, as quais têm repercussão tanto nos tecidos moles quanto nos tecidos de sustentação do elemento dentário (26).

Uma vez iniciadas, as periodontites crônicas mantêm um curso lentamente progressivo, apresentando caráter destrutivo com períodos de exacerbação e remissão (2).

Recentemente, o papel dos microrganismos como fator etiológico na iniciação das periodontites crônicas, tem revelado novas perspectivas no diagnóstico e tratamento com a introdução de técnicas de biologia molecular e celular. É comprovado que microrganismos são essenciais, mas insuficientes para causar doenças; a susceptibilidade do hospedeiro é que é suscetível e os seus fatores são determinantes. Anote-se também se torna imprescindível uma fundamentação de cunho genético.

¹Não temos ainda informação fundamentada cientificamente sobre perda de dentes em não humanos. Todavia, sabe-se da incidência de doenças de variada etiologia, transmitida de humanos a não humanos.

As citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1 beta (IL-1 β), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon gama (IFN- γ) aumentam e induzem a produção de prostaglandinas E2 (PGE2) e metaloproteinases da matriz (MMPs) - moléculas que provocam a destruição da matriz extracelular do tecido gengival, ligamento periodontal e reabsorção do osso alveolar (1).

O meio ambiente e o fator comportamental possuem papel marcante: uns podem durar toda uma vida, enquanto outros, como o estresse, a ansiedade e o hábito de fumar podem estar presentes ou ausentes; até mesmo variar no tempo de exposição em vezes diferenciadas temporal e recorrentemente durante a vida do indivíduo (27).

Em outras doenças infecciosas, assim como nas periodontites, a invasão de bactérias e/ou seus produtos nos tecidos do hospedeiro induz uma grande variedade de reações inflamatórias e imunopatológicas (27).

Vários estudos indicam que citocinas e as quimiocinas são envolvidas na iniciação e progressão de várias doenças infecciosas e inflamatórias crônicas incluindo-se nesse rol as periodontites crônicas (28,29).

Microrganismos que colonizam a área subgengival têm a capacidade de invadir os tecidos do hospedeiro e são bem estruturados para sobreviver no soro sanguíneo, e irão ser efetivados por receptores de membrana encontrados em algumas cepas periodontopatogênicas (30).

Devido ao poder invasivo dos microrganismos periodontais, a resposta imune-humoral do hospedeiro específica é prontamente efetiva (31).

Fatores de virulência de bactérias periodontopatogênicas, a exemplo dos lipopolisacarídeos (LPS) e suas enzimas, estão presentes no fluido gengival com relação direta em sinais histopatológicos de inflamação gengival. Esse e outros fatores - assim como a produção de citocinas pró-inflamatória e quimiocinas produzidas por células do epitélio gengival - evidenciam o papel importante da resposta imune celular e humoral na patogênese das periodontites crônicas (32).

2.2- Estudos relacionando as periodontites crônicas e as cardiopatias isquêmicas

O influente início deste acontecimento, na associação entre infecções crônicas persistentes e o aumento de risco para as doenças coronárias, origina-se de trabalhos implicando a *Clamydia pneumoniae* como fator etiológico primário, expresso no soro sanguíneo de pacientes portadores dessa patologia, o que foi demonstrado por estudo epidemiológico na África do Sul (33).

As cargas infecciosas conduzem o processo inflamatório crônico resultante da infecção periodontal e a resposta do hospedeiro fornecem a base biológica das associações epidemiológicas na saúde sistêmica observadas (7).

Várias revisões documentam associação entre as síndromes isquêmicas agudas e infecções crônicas por bactérias gram-negativas como *Clamydia pneumoniae* e *Helicobacter pylori* (34, 35,36).

A hipótese de que diferentes bactérias são envolvidas na progressão e desenvolvimento da aterosclerose pode também ser o efeito da carga total infecciosa, e não, causada por uma única infecção bacteriana (37).

Estudo da área de clínica médica, já analisou várias outras doenças infecciosas que colocam pacientes em risco de aterosclerose como: infecções do trato respiratório, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, infecções do trato urinário e outras infecções consideradas de baixo grau, como as pancreatites, diverticulite, infecções bacterianas recorrentes de pele, úlcera do pé diabético, como também as periodontites, em que esta última contribuiu com, aproximadamente, 50% das assim consideradas outras infecções (38).

Os autores concluíram que essas infecções crônicas comuns induzem inflamação e uma resposta autoimune sistêmica com repercussão no sistema cardiovascular, com potencial ligação patofisiológica (38).

Vários estudos têm demonstrado que pacientes com periodontites crônicas e síndromes isquêmicas agudas têm um número de características em comum em ambas as patologias (39).

O papel das periodontites crônicas na etiologia das síndromes isquêmicas agudas têm recentemente sido alvo de apreciável atenção e descrição dos possíveis mecanismos que envolvem as referidas patologias (40).

Estudo de pacientes portadores de doença coronariana (DC) e seus respectivos controles saudáveis demonstraram que, no grupo com DC, a periodontite crônica foi mais frequente que os controles saudáveis sem a doença de base.

O número médio de bolsas periodontais, a proporção da mobilidade dentária, o número de dentes perdidos, sítios com sangramento à sondagem e o envolvimento de lesão de furcas dentárias foi mais evidenciado no grupo com DC (41).

Muerman e colaboradores (42) reportaram um aumento de 20% (vinte por cento) de risco cardiovascular e derrame cerebral entre pacientes com periodontite crônica do tipo mais grave.

Similarmente, duas meta-análises encontraram um risco relativo proporcional estimado de 15% a 20% nas periodontites crônicas e as DCIA (43,44).

Três estudos coletaram dados de sondagem periodontal de 6.017 (seis mil e dezessete) pessoas entre 52 a 75 anos de idade que participaram do estudo ARIC (29, 45,46).

Esses investigadores avaliaram IAM, procedimentos de revascularização e aterosclerose subclínica (demonstrado pela espessura da camada íntima/media da carótida com auxílio de ultrassom) como variáveis dependentes na população estudada (29, 45,46).

Indivíduos com perda de inserção periodontal maior que 3 (três) milímetros e grandes perdas dentárias exibiram elevadas proporções de doenças coronarianas em comparação aos indivíduos com reduzidas (< 3 mm) perdas de inserção dos tecidos periodontais (45).

Utilizando análise com regressão logística, Beck e colaboradores (39) demonstraram uma significativa associação entre periodontites crônica grave e espessura da camada íntimo-média da artéria carótida, após ajuste estatístico para covariantes como, idade, gênero, diabetes, lipídeos séricos, hipertensão e fumo.

Outro estudo do grupo de Beck e colaboradores (46) quantificaram os níveis de anticorpos IgG (imunoglobulina G) específicos para 17 (dezessete) microrganismos que habitam as bolsas periodontais e induzem as periodontites crônicas, utilizando técnicas de biologia molecular. Analisando a média da espessura da camada íntimo-média da carótida com anticorpos específicos para as 17 bactérias periodontais, encontrou um risco relativo de duas vezes para doenças coronarianas e aterosclerose subclínica em indivíduos fumantes e não fumantes respectivamente. Este estudo demonstrou que, em indivíduos com periodontite crônica, o espessamento da camada íntimo-média arterial é um achado relativamente comum entre as duas patologias (46).

Estudo populacional da conexão entre as periodontites crônica e o estudo INVEST (Estudo Epidemiológico das Doenças Vasculares) com 203 indivíduos sem patologia cardiovascular, foi significativamente elevada a espessura da placa ateromatosa na camada íntimo-média da carótida, naqueles indivíduos que apresentavam perda óssea dos alvéolos dentários acima de 50% comparados com aqueles com menos de 50% de perdas ósseas decorrentes das periodontites crônicas (47).

Estudos transversais também demonstram que as periodontites crônicas auto-relatadas apresentam relação estatisticamente significativa com a elevação de biomarcadores das doenças cardiovasculares. Entre os

biomarcadores estão a proteína C reativa ultra sensível, fibrinogênio, fator VII, ativador tecidual do plasminogênio, LDL colesterol, fator de von Willebrand e os receptores séricos 1 e 2 do fator de necrose tumoral (TNF) (48).

Periodontites crônicas como também seus procedimentos e/ou suas possíveis interações não podem ser negligenciados e deverão ser investigadas mais profundamente nas patologias sistêmicas (6).

Por meio de vários mecanismos têm sido demonstrado que as periodontites crônica exercem influência nas doenças sistêmicas, notadamente nas síndromes vasculares e isquêmicas agudas (12).

Um dos mecanismos da periodontite crônica pode ser associado às doenças cardiovasculares por meio da bacteremia. Outro mecanismo é a endocardite infecciosa, uma infecção bacteriana das válvulas ou do endotélio vascular cardíaco. Isso ocorre quando bactérias oriundas principalmente do trato respiratório e bucal presentes na corrente circulatória alojam-se nos tecidos supracitados (49).

Um elevado número de diferentes tipos de bactérias, fungos e vírus têm sido identificados na endocardite infecciosa em indivíduos com idade superior a 60 anos de idade (49).

Os níveis de *Streptococcus spp* em amostras sanguíneas logo após as intervenções periodontais, foram elevados quando comparados a qualquer outro grupo de bactérias (50).

Na formação dos biofilmes dentários *Streptococcus spp* co-agregam com bactérias gram-negativas, principalmente as *Porphyromonas gingivalis*, e o mesmo mecanismo pode fazer parte da colonização dessa bactéria nas células endoteliais (51,52)

Estudos têm demonstrado que 80% de indivíduos apresentam hemocultura positiva bacteriana logo após a raspagem e alisamento radicular, sendo este um dos procedimentos de rotina no processo das intervenções periodontais (53,54).

Estudos em animais têm demonstrado que a administração intravenosa de bactérias periodontais aumenta a formação e calcificação das placas de ateromas, tendo curso semelhante aos da endocardite bacteriana (55).

Pacientes que exibem periodontites cônicas de moderada a grave, quando realizam suaves mastigações, há sempre ocorrência de bacteremias ditas transitórias, onde o influxo de bactérias oriundas dos tecidos periodontais inflamados ganham acesso à corrente circulatória, via vasos sanguíneos gengivais (56).

2.3- Mecanismos biológicos diretos no envolvimento das periodontites crônicas e as cardiopatias isquêmicas

Microrganismos como *Clamýdia pneumoniae* e *Helicobacter pylori*, bactérias gram-negativas de origem respiratória e gástrica respectivamente, foram detectados seus materiais genéticos (DNA) em placas ateromatosas por técnicas de biologia molecular (57).

Outros pesquisadores também observaram a presença de *Clamýdia pneumoniae* e *Helicobacter pylori* pelas técnicas de imunohistoquímica e imunocitoquímica (58).

Entretanto, o direcionamento agora se dá na busca de possíveis patógenos de origem periodontal em placas ateroscleróticas em pacientes submetidos à endarterectomia (remoção cirúrgica de placas ateroscleróticas) tanto nas artérias carotídeas, aórticas e femural (14,59,60,61,62).

A presença de microrganismos detectados no interior das placas ateromatosas pode influenciar eventos morfológicos nesta, predispondo a erosão ou ruptura da capa fibrosa que cobre o material lipídico, em si altamente trombogênico, podendo produzir como resultado final uma síndrome isquêmica aguda ou um derrame isquêmico (59).

Há mais de dez anos atrás, estudos experimentais comprovaram a capacidade das bactérias periodontais de invadir e proliferar nas células endoteliais cardíacas e aórticas, principalmente *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* (63).

O poder de adesão e invasão de algumas cepas periodontopatogênicas em células epiteliais orais já está amplamente comprovado em vários estudos (64).

Estudos utilizando algumas cepas bacterianas periodontais como *Porphyromonas gingivalis* apresentam algumas características fenotípicas em sua superfície como fímbrias e vesículas, as quais têm atividade em agregarem as plaquetas sanguíneas. Neste processo a *Porphyromonas gingivalis* libera enzimas (*gingipains*) que induzem aumento no cálcio plaquetário intracelular, tendo um forte impacto no poder de agregação das referidas plaquetas, induzindo assim a formação de trombos (51,65).

Ensaio mais recentes foram direcionados para evidenciar a capacidade de algumas cepas periodontopatogênicas (*Porphyromonas gingivalis*) em acelerar o processo aterosclerótico em modelo animal. Nesses estudos, quando, em animais, periodontites crônicas são induzidas, observa-se o ativamento de uma extensa gama de processos imunoinflamatórias (66,67).

Examinando 50 biópsias de artérias aorta com ateromas e utilizando técnicas de biologia molecular, Haraszthy e colaboradores (14) detectaram que 22 artérias (44%) eram positivas para várias bactérias periodontais, incluindo *Tannerella forsythia* em 30%, *Porphyromonas gingivalis* em 26%, *Prevotella intermedia* em 14% e *Agregatibacter actinomycetemcomitans* em 18%.

Outro estudo também utilizando técnicas de biologia molecular onde os autores detectaram o DNA do *Agregatibacter actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia* em aproximadamente 31% de vários espécimes arteriais (68).

O papel desempenhado da *Porphyromonas gingivalis* na formação da placa aterosclerótica em modelo animal prova que as periodontites crônica induzida experimentalmente causam uma grande acumulação de gordura na artéria aorta, comparada com o grupo experimental controle sem ser submetido ao desafio infeccioso (69).

Em estudo realizado por Ishihara et al., (70) detectou-se a presença da *Porphyromonas gingivalis* em placas ateroscleróticas estenóticas em aproximadamente 22% que foram correlacionadas com sua presença no biofilme subgengival.

Nessa direção, estudo de um grupo japonês, detectou-se em três amostras entre as quinze pesquisadas o DNA da bactéria periodontopatogênica *Porphyromonas gingivalis* em tecido aneurismático aterosclerótico (71).

Fiehn e colaboradores (61) analisaram 179 placas de ateromas das artérias carótida e femoral, onde o DNA mais detectado foi da *Prevotella intermedia*.

Zaremba et al., (62) utilizando 20 (vinte) pacientes, os quais foram submetidos à cirurgia para desobstrução da artéria coronária e apresentando diagnóstico de periodontites crônica severa, detectaram 13 bactérias periodontais em vasos coronarianos obstruídos. Os autores acrescentaram que 10 dos 20 pacientes apresentaram os mesmos clones de bactérias que foram também encontradas nas bolsas periodontais e nos vasos coronarianos respectivamente.

Utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR), Aimetti et al., (72) obtiveram 33 placas de ateromas de artéria carótida externa para pesquisa de cinco espécies de bactérias que induzem as periodontites crônicas graves, nas quais a bactéria mais prevalente (70%) foi a *Tannerella forsythia*.

Comparando a presença de bactérias periodontais em bolsas gengivais em pacientes com vários níveis de comprometimento dos vasos arteriais coronarianos, Gotsman et al., (73) detectaram maior prevalência da *Porphyromonas gingivalis* naqueles com maior número de vasos comprometidos.

Pesquisando a presença de *Agregatibacter actinomycetemcomitans* em sessenta espécimes de válvulas cardíacas e placas bacterianas dentárias respectivamente, pesquisadores observaram a respectiva cepa em ambos os sítios (74). Entretanto, em estudo de caso e controle, pesquisadores detectaram maior prevalência da *Prevotella intermedia* em bolsas periodontais quando compararam pacientes positivos para doenças das artérias coronárias e seus respectivos controles saudáveis (75).

Analisando quinze artérias coronárias e, mesmo, quantitativo - em artéria torácica interna, Pucar e colaboradores (76) não detectaram nenhum patógeno periodontal neste último vaso arterial. Ao invés, foram detectados quatro outros patógenos periodontais na artéria coronária - entre eles a *Porphyromonas gingivalis*.

Utilizando modelo animal e inoculando em artérias ilíacas uma vez por semana durante quatro, oito e doze semanas consecutivas a *Porphyromonas gingivalis*, observou-se que apresentaram inflamação do íntimo-média arterial e aumento de outros parâmetros bioquímicos sanguíneos relacionados à inflamação em todo o segmento do respectivo estudo (77).

O estudo de Stein et. al., (78) das técnicas por hibridização, observa a prevalência de *Porphyromonas gingivalis* em bolsas gengivais em pacientes com infarto agudo do miocárdio em comparação aos seus respectivos controles sem a referida patologia.

2.4- Mecanismos biológicos indiretos no envolvimento das periodontites crônicas e as cardiopatias isquêmicas

Bactérias que participam da etiologia das periodontites crônicas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e outras, apresentam em sua superfície externa seu lipopolisacarídeo (Linfotoxina), um estimulante na liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 na circulação sistêmica (79).

Indiretamente, processos infecciosos como também as periodontites crônicas, repercutem numa resposta sistêmica elaborada pelo hospedeiro com mudanças elevadas em muitas proteínas plasmáticas conhecidas como reagentes de fase aguda (80).

Esta elevada produção de reagentes de fase aguda é regulada principalmente pela IL-6 que se encontram elevadas no soro sanguíneo de pacientes quando expostos às periodontites crônicas (80).

Aumento do fibrinogênio, contagem de células brancas como também, elevação da proteína C reativa e a IL-6 (80), todas são fatores pró-coagulantes com características inflamatórias e tendo forte impacto no resultado prognóstico em pacientes com doença cardíaca isquêmica aguda (81).

A resposta do hospedeiro à infecção periodontal é frequentemente acompanhada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, que alteram o metabolismo lipídico e promovem hiperlipidemia (12,82).

Neste contexto, infecções e inflamações induzem a oxidação do colesterol de baixo peso molecular (oxi-LDL) em hamsters e promove aterogênese. A oxi-LDL pode ser o mecanismo envolvido no aumento da prevalência das doenças cardiovasculares em pacientes com estas patologias imunoinflamatórias (83).

Periodontite crônica induzida em modelo animal de experimento provoca também alterações no metabolismo lipídico e nas lipoproteínas (84).

Elevação de anticorpos específicos para o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* tem sido associado com as doenças cardiovasculares (46,82,85,86), como também associados a eventos isquêmicos, observando desse modo, perfil lipídico alterado nos pacientes envolvidos com as referidas patologias (82).

Hipercolesterolemia, especialmente elevados níveis de LDL é um dos maiores fatores de risco para as doenças coronarianas, e redução terapêutica dos níveis do colesterol e LDL, resulta em uma diminuição na morbidade e mortalidade cardiovascular (87).

Por outro lado, níveis plasmáticos de HDL são inversamente correlacionados com o risco aterosclerótico (12,13).

Terapias que elevam o HDL e diminuem os níveis de TG, reduzem a morbidade e a mortalidade das doenças cardíacas isquêmicas agudas (88).

Estas terapias apoiam no conceito que LDL e possivelmente sua sub-fração (VLDL) apresentam papel central na captura lipídica pelo macrófago, e que o HDL é uma lipoproteína chave na remoção de gorduras em excesso nas células espuma (células gordurosas) na parede arterial (12).

Pacientes obesos geralmente apresentam elevações no LDL com relacionamento direto e bidirecional. Nesse cenário as periodontites crônicas elevam essa lipoproteína, recentemente foi relacionada essa patologia com a obesidade (89).

Outras funções importantes do HDL é na proteção contra a modificação oxidativa do LDL (82).

O HDL ajuda remover o colesterol das células gordurosas e leva ao fígado para o metabolismo e eliminação, um fenômeno conhecido como transporte reverso do colesterol (12).

Pacientes que exibem hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL têm significativamente elevados níveis da molécula 1 de adesão da célula vascular (VCAM-1) e da molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) como também E-selectinas, as quais colaboram na fixação do monócito na parede arterial, representando um passo inicial no processo aterosclerótico (19).

Infecções e inflamações diminuem os níveis do HDL, como também sua sub-fração A-I (apolipoproteína A-I) e conseqüentemente assim, perdendo seu poder anti-inflamatório (90).

O estudo de intervenção realizado em pacientes com periodontites crônicas apresentavam diminuído o HDL em linha de base, e logo após o tratamento periodontal, os níveis dessa lipoproteína eram recuperados em níveis plasmáticos normais (82).

Rufail e colaboradores (91) têm apresentado em seu estudo que, pacientes com aumento na profundidade de bolsas periodontais, têm uma relação positiva estatisticamente significativa entre esse parâmetro clínico periodontal e o os níveis do LDL colesterol.

Pacientes internados em centro coronariano apresentando síndromes coronárias agudas, angina ou controles sem dor no peito, foram coletados soro para mensurar LPS proveniente das periodontites crônicas, perfil lipídico e anticorpos específicos para *Porphyromonas gingivalis* (92). Quanto mais severas eram as periodontites no grupo com síndromes isquêmicas agudas, mais elevados apresentavam as triglicérides e reduzida era a lipoproteína de alta densidade (HDL) (92).

3- OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo analisar:

- 1-** O perfil lipídico;
- 2-** A glicemia;
- 3-** A contagem de células brancas;
- 4-** Detectar microrganismos em artérias torácica interna e coronária nos pacientes com periodontites, submetidos à revascularização do músculo cardíaco.

4- CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1- Sujeitos da amostra

Foram selecionados 181 pacientes com síndrome isquêmica aguda (angina instável e infarto agudo do miocárdio), todos com diagnóstico clínico e enzimático cardíaco (creatinina quinase e suas isoformas (CK e CKMB)), apresentando alterações eletrocardiográficas e características clínicas tradicionais (sudorese, precordialgia, desmaio, dor irradiada para antebraço, mandíbula etc.) de acordo com as diretrizes do Colégio Americano de Cardiologia e Associação Americana de Cardiologia (15).

Todos pacientes foram convidados verbalmente e por escrito da participação na pesquisa com aprovação de acordo com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Parecer n. 313/2000 - Anexo II). Os pacientes foram examinados nas primeiras 24 a 48 horas a partir da internação na unidade coronariana do hospital das clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/UNICAMP) e registrados em ficha clínica (Anexo I) e estratificados em três grupos assim distribuídos: Um grupo de 50 pacientes diagnosticado com periodontite crônica generalizada grave (PCS) (31 homens e 19 mulheres, 55.1 ± 11.29), apresentando com mais de 30% dos dentes afetados com perda de inserção clínica periodontal (>3 mm) e com mínimo de cinco bolsas com profundidade (≥ 5 mm); Outro grupo composto por 68 pacientes (40 homens e 28 mulheres, 54.8 ± 10.37) diagnosticado com periodontite crônica localizada leve (PCL), os quais apresentaram menos de 30% dos dentes afetados com bolsas periodontais e perda de inserção clínica periodontal (≤ 3 mm) e um terceiro grupo com sessenta e três pacientes sem unidades dentárias (43 homens e 20 mulheres; média de idade $67,5 \pm 8,55$) representado pelos edentados. Todos pacientes dentados foram diagnosticados e classificados de acordo com o consenso em periodontites crônicas da Academia Americana de Periodontologia (26).

4.2- Critérios de inclusão

- Os pacientes devem apresentar diagnóstico de síndromes isquêmicas agudas (angina instável e infarto agudo do miocárdio) de acordo com as características clínicas, eletrocardiográficas e bioquímica enzimática;
- Apresentar primeiro evento isquêmico;
- Apresentar no mínimo vinte unidades dentárias;
- Na conformação dos grupos, um terço dos pacientes deve ser desdentado.

4.3- Critérios de exclusão

- Presença de outra patologia cardíaca;
- Presença de patologia infecciosa sistêmica;
- Pacientes que estejam tomando drogas hipolipemiantes, antibióticas ou de reposição hormonal;
- Pacientes que foram submetidos a qualquer tipo de tratamento periodontal nos últimos seis meses.

4.4- Exames laboratoriais

Durante a admissão na unidade coronariana do HC/UNICAMP, todos pacientes foram submetidos à coleta sanguínea em jejum para diagnóstico do perfil enzimático cardíaco (CK e CKMB), perfil lipídico com colesterol total, triglicérides e lipoproteínas de baixa e alta densidade (CT, TG, LDL, HDL), glicose sanguínea e leucograma, tendo os exames realizados no laboratório de Patologia Clínica do próprio hospital (HC/UNICAMP).

Os seguintes valores limites para lipídeos e lipoproteínas deverão estar de acordo com o National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (103).

Colesterol total:

(desejável < 200mg/dL);

(risco limítrofe para as DCV de 200 a 239 mg/dL);

(elevado \geq 240 mg/dL).

Triglicérides:

(normal < 150 mg/dL);

(limítrofe \geq 150 a 199);

(elevado 200 a 499 mg/dL);

(muito elevado \geq 500 mg/dL).

HDL:

(baixo <40 mg/dL);

(elevado \geq 60 mg/dL).

LDL:

(ótimo < 100 mg/dL);

(acima do ótimo 100 a 129 mg/dL);

(limite do elevado de 130 a 159 mg/dL);

(elevado de 160 a 189 mg/dL);

(muito elevado \geq 190 mg/dL).

A glicose sanguínea em jejum e a contagem de células brancas, ficam num limite de 110 miligramas por decilitro de sangue (mg/dL) e 4.000 a 10.000 por milímetro cúbico (mm³) de sangue respectivamente.

4.5- Exames periodontais

Todos pacientes são examinados periodontalmente por um único examinador, com auxílio de espelho bucal, iluminação direta e sonda manual PCP-UNC 15¹ (esterilizados) para detectar o nível de inserção clínica periodontal (CAL), sendo expresso como a distância em milímetros da junção cimento-esmalte ao fundo da bolsa gengival ou sulco gengival, abrangendo seis sítios por dente (mesio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesiolingual, médio-lingual e disto-lingual) nos quadrantes superior e inferior contra lateralmente, com limiar de perda de inserção ≥ 3 mm sendo considerado afetado pela doença periodontal e também no mínimo trinta por cento (30%) e pelo menos vinte unidades dentárias. A profundidade de bolsa periodontal (PD) é representada pela distância que vai do topo da margem gengival ao fundo da bolsa ou sulco gengival, que deverá também abranger também seis sítios por dente (mesio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesiolingual, médio-lingual e disto-lingual) nos quadrantes superior e inferior contra lateralmente, com limiar de profundidade (≥ 5 mm) com no mínimo cinco bolsas ≥ 5 mm e mais de 30% e no mínimo vinte unidades dentárias, sendo considerado e classificado com periodontite crônica severa.

4.6- Amostras arteriais

Dezessete espécimes de artéria coronária (AC) com aterosclerose e mesmo numero de artéria torácica interna (ATI) sem degeneração aterosclerótica (usadas como enxerto) foram investigadas para detecção de patógenos periodontais e *Clamydia pneumoniae*.

¹Hu-Friedy, Chicago, IL

Fragmentos dos espécimes coronarianos e da artéria torácica interna foram obtidos no intra-operatório de revascularização do miocárdio, sendo retirados do local da confecção das anastomoses nas artérias coronárias e nos segmentos distais dos enxertos de artéria torácica interna esquerda durante o seu preparo

Essas artérias (AC e ATI) foram obtidas no grupo de pacientes com periodontite crônica grave, onde alguns deles foram submetidos à operação para revascularização cirúrgica do músculo cardíaco. Todos os pacientes pertencem às disciplinas de cirurgia cardíaca e cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brasil.

Imediatamente após a biópsia, os espécimes arteriais são congelados e estocados em -20°C . A detecção dos patógenos periodontais *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tanarella forsythia* e da *Chlamydia pneumonia* foi realizada pela análise da reação em cadeia da polimerase (RCP).

4.7- Extrações de DNA e RCP (GenBank Accession number AB006973-GU-USA)

Os vasos arteriais biopsiados são tratados com proteinase K a 56°C por 30 minutos, seguidos por 10 minutos de proteinase K inativada em 95°C , e 5 minutos centrifugada para eliminar os restos celulares.

A RCP foi realizada em volumes de 25 ml contendo RCP/Mg *buffer*, 0.2 mM de *deoxycytosine triphosphate* (dCTP), *deoxyguanosine triphosphate* (dGTP), *deoxyadenosine triphosphate* (dATP), and *deoxythymidine triphosphate* (dTTP); 0.2 mM de cada *primer*; 0.5 U Taq DNA polymerase; e 3 a 5 ml de cópia de DNA. A amplificação foi realizada no termociclador de DNA programado a 94°C (5 minutos), seguidos por 35 ciclos a 94°C (30 segundos), com a temperatura de anelamento adequada para cada par de *primer*

(30 segundos) e a extensão em 72⁰C (1 minuto 30 segundos), com extensão final em 72⁰C (5 minutos). Os fragmentos amplificados da RCP são visualizados a 8% no gel de polyacrilamida, corada com brometo de etídio no transiluminador ultravioleta. Os *primers* usados no estudo incluem: O *primer* universal 16S rDNA de *Escherichia coli* (pF1: 59 AGA GTT TGA TCC TGG CTCAG 39) (*E. coli* - *position*: 28-27); *Pg* (Pg1:59 CAA TAC TCG TAT CGC CCG TTA TTC 39); *Aa* (Aa1: 59 CAC TTA AAG GTC CGC CTA CGT GC 39); *Tf* (TF V530: 59 GTA GAG CTT ACA CTA TAT CGC AAA CTC CTA 39); *Pi* (Pi: 59 GTT GCG TGC ACT CAA GTC CGC C 39); *C. pneumonia* (HL-1-GTT GTT CAT GAA GGC CCT ACT HR-1-TGC ATA ACC TAC GGT TGT GTT).

Os *primers* para *C. pneumoniae* são HL-1:GTTGTTTCATGAAGGCCCTACT e HR-1:TGCATAACCTACGGTTGTGTT. A coleção de cultura típica americana (ATCC) de *Pg* (ATCC 33277), *Aa* (ATCC 33384), *Tf* (ATCC 43037), e *Pi* (ATCC 25611) são usados como controle positivos. O controle negativo foi um *mix* de RCP sem DNA.

4.8- Análise estatística

A idade dos pacientes, em anos completos, e as variáveis que compõem o perfil lipídico juntamente com a contagem de células brancas, foram descritas por suas médias e desvios padrão. A hipótese de igualdade entre estas médias, segundo os grupos de desdentados e portadores de periodontites crônica leve e severa, foi testada por análise de variância (ANOVA). A contagem de células brancas, possuindo uma distribuição assimétrica, foi convertida em uma escala logarítmica, para atender aos pressupostos de normalidade exigidos pela análise de variância. Comparações entre cada possível par de médias foram analisadas através do teste de SCHEFFÉ (104). Na interpretação destes testes de hipóteses, consideraram-se significativas do ponto de vista estatístico diferenças entre médias cujo respectivo *P* valor é inferior a 5%. A análise dos dados foi realizada com o auxílio do programa de computador SAS versão 5.0.

5- RESULTADOS

O estudo foi conduzido no período de novembro de 2000 a maio de 2005, quando foram selecionados 181 pacientes apresentando cardiopatia isquêmica (CI), numa adição cronológica na unidade coronariana do HC/UNICAMP, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão especificados.

A tabela 1 apresenta os parâmetros clínicos dos pacientes com CI com e sem periodontites crônicas e os respectivos fatores de riscos tradicionais da patologia de base.

Foi observada prevalência do gênero masculino, da raça branca e hipertensos, onde esses percentuais estavam acima de 70%, em média, nos três grupos (Tabela 1).

A idade é um fator muito prevalecente na incidência das perdas dentárias, com diferenças estatisticamente significante entre os grupos com periodontites crônicas e os indivíduos desdentados, mas sem significância estatística entre aqueles com periodontites crônica leve e severa (Tabela 1).

O índice de massa corpórea foi equivalente nos três grupos, conforme a classificação de obesidade de adultos da Organização Mundial da Saúde (105) (Tabela 1).

Histórias familiares de hipertensão arterial e doenças cardiovasculares não atingiram o percentual de 50%, em média nos grupos (Tabela 1).

A incidência de diabetes nos grupos foi em torno de 20%, com maior prevalência no grupo com periodontite crônica severa em percentual aproximado de 37% (Tabela 1).

Tabela 1- Características demográficas e parâmetros clínicos dos pacientes com cardiopatias isquêmicas com e sem periodontites crônicas

	PCL (n=68)	PCS (n=50)	Desdentados (n=63)
Sexo masculino	42 (62%)	39 (78%)	46 (73%)
Raça branca	58 (86%)	31 (62%)	49 (78%)
Fumante corrente	20 (29%)	20 (41%)	23 (36%)
Ex fumante	20 (29%)	16 (33%)	15 (24%)
Não fumante	28 (42%)	13 (26%)	25 (39%)
Uso de álcool	13 (19%)	23 (46%)	15 (24%)
Hipertensão	52 (76%)	36 (73%)	39 (61%)
História familiar de hipertensão arterial	29 (43%)	23 (46%)	19 (31%)
História familiar de doença cardiovascular	32 (48%)	23 (46%)	20 (33%)
Diabéticos	07 (10%)	18 (36%)	12 (19%)
Idade (em anos) média (desvio padrão)	54,8 (10,37)	55,1 (11,29)	67,5 (8,55)
IMC (kg/m ²) média (desvio padrão)	25,2 (3,92)	27,7 (5,97)	25,3 (4,01)
História de doença periodontal	68 (100%)	50 (100%)	37 (58%)
Índice de extensão e severidade (E ¹ ;S ²)	(25;2,0)	(68;6,0)	

¹E=extensão em percentagem (%)

²S=severidade em milímetros(mm)

A tabela 2 apresenta as médias e os desvios padrão nos grupos do perfil lipídico, contagem de células brancas e a glicemia.

Tabela 2- Perfil lipídico, glicemia e contagem de células brancas dos pacientes com cardiopatias isquêmicas com e sem periodontites crônicas

	Desdentados		PCS		PCL		<i>p</i> valor ^(a)	
	média	dp*	média	dp*	Média	dp*		
Colesterol total	182,2	42,81	192,0	47,77	150,7	40,17	0,04	(c)
Triglicérides	167,6	82,35	168,42	67,47	110,1	36,13	0,01	(b)(c)
HDL	37,1	10,02	32,8	10,90	33,00	7,57	0,31	
LDL	114,5	31,37	120,6	36,29	102,6	26,35	0,43	
Glicemia	113,5	39,50	133,9	53,32	107,7	55,63	0,16	
Ccb**	9.914	3.326,6	11.928	5.469,8	8.351	3.989,9	0,04	(c)(d)

(a) comparação de médias, via análise de variância (ANOVA), ajustado por idade e IMC;

(b) diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o grupo PCL e Desdentados;

(c) diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre PCS e PCL;

(d) a contagem de células brancas foi convertida em uma escala logarítmica para a comparação de médias;

*dp=desvio padrão;

**Ccb=contagem de células brancas.

Apesar de não haver diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nas lipoproteínas (HDL; LDL), observaram-se valores reduzidos do limite considerado baixo do HDL, com queda mais pronunciada no grupo com periodontite crônica severa (PCS) em aproximadamente 20%, como também 8% nos desdentados (Tabela 2).

Por outro lado, o LDL estava acima do limite de normalidade e, conseqüentemente, afastado do valor considerado ótimo, em aproximadamente 20% no grupo PCS e 15% nos desdentados, mas com valores normais no grupo PCL (Tabela 2).

Os triglicerídeos e o colesterol total estavam elevados em torno de 53% e 27%, respectivamente, com diferenças estatisticamente significante entre o grupo PCS em relação ao grupo PCL. Entretanto, estes lipídeos (triglicérides e colesterol total) eram similares entre o grupo PCS e o grupo dos desdentados (Tabela 2).

Triglicerídeos e LDL estavam aproximadamente 13% e 20% acima dos valores limite nos grupos PCS e desdentados respectivamente, enquanto o colesterol total se encontrava em níveis normais nos três grupos (Tabela 2).

A glicemia estava elevada em aproximadamente 20% do limite no grupo PCS, mas com valores normais e sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (Tabela 2).

A contagem de células brancas (Ccb) apresentou-se mais elevada no grupo PCS em aproximadamente 43%, enquanto nos grupos com periodontite crônica leve (PCL) e nos desdentados estava elevado em torno de 20% com diferenças estatisticamente entre os grupos PCS e PCL respectivamente (Tabela 2).

O DNA de bactérias periodontais foi detectado em amostras da artéria coronária nas seguintes proporções: *Porphyromonas gingivalis* em nove (52,9%), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* em seis (35,3%) biópsias, *Prevotella intermedia* em quatro (23,5%), e *Tanerella forsythia* em duas (11,7%) amostras. Sete (41,1%) espécimes são positivos para duas ou mais bactérias periodontais. A associação entre *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* foi encontrada em dez (58,8%) das 17 artérias pesquisadas (Figura 1).

Patógenos periodontais não foram detectados em artéria torácica interna. O DNA da *Clamydia pneumonia* foi detectada em seis (35,3%) artérias mamária interna e coronária respectivamente (Tabela 3 e Figura 1).

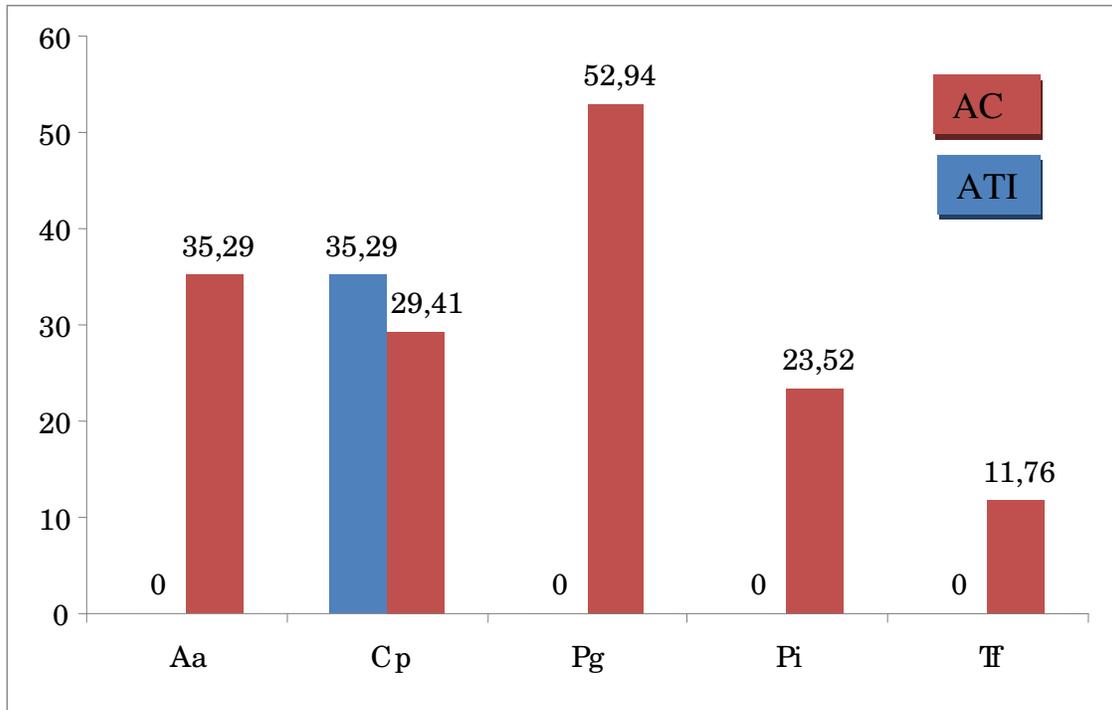
Infecção mista com *Clamydia* e patógeno periodontal foi observada em quatro espécimes de artéria coronária (Tabela 3).

Tabela 3- Análise das amostras arteriais de microorganismos infecciosos (grupo PCS)

Ms*	Aa		Cp		Pg		Pi		Tf	
	AC	ATI								
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
8	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
9	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-
13	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
14	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-
15	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
16	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
17	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-

*Microorganismos; AC=artéria coronária; ATI=artéria torácica interna;

Aa=*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; **Cp**=*Chlamydia pneumoniae*; **Pg**=*Prophyromonas gingivalis*; **Pi**=*Prevotella intermedia*; **Tf**=*Tannerella forsythia*; (+)=positivo; (-)=negativo.



PCS=Periodontite crônica severa; **ATI**=Artéria torácica interna; **AC**=Artéria coronária;
Aa=*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; **Cp**=*Chlamydia pneumoniae*;
Pg=*Porphyromonas gingivalis*; **Pi**=*Prevotella intermedia*; **Tf**=*Tannerella forsythia*.

Figura 1- Percentual das amostras arteriais infectadas por microorganismos (grupo PCS)

6- DISCUSSÃO

Neste estudo examinamos os pacientes com doença cardíaca isquêmica com e sem periodontites crônicas e o perfil bioquímico sanguíneo e bactérias periodontais em biópsias arteriais em grupo de pacientes selecionados quando submetidos à operação para revascularização cirúrgica do miocárdio.

Para assegurar o diagnóstico correto da infecção periodontal, tomamos por base parâmetros clínicos muito utilizados nos estudos epidemiológicos - que detectam colapso do tecido conjuntivo gengival que envolve o elemento dentário - mensurando a profundidade de bolsa e perda de inserção dos tecidos gengivais com a utilização de uma sonda manual calibrada (93).

A principal causa da perda de dentes na idade avançada são as periodontites crônicas, e uma das principais características desta doença é a perda de suporte ósseo alveolar dentário. Com o intuito de relacionar o envelhecimento humano e as periodontites crônicas, vários estudos têm apresentado um estrito relacionamento positivo entre esse envelhecimento e o grau de destruição periodontal associado com a perda das unidades dentárias e as doenças cardiovasculares (94).

Observando nosso estudo, fica evidenciada a relação apropriada da ausência das unidades dentárias naqueles mais idosos, representados pelo grupo dos desdentados (Tabela 1).

Estudo transversal sugere que a perda de dentes e as periodontites crônicas são associadas às doenças cardíacas coronárias, mas somente quando essas doenças estejam presentes nos mesmos indivíduos, fato este demonstrado em nosso estudo (45).

Estudo longitudinal prospectivo tendo como alvo o número de dentes presentes, esse, foi o indicador mais significativo de todas as causas de mortes, como também foi associado às doenças cardiovasculares e doenças cardíacas de maneira dose-dependente (94).

O controle glicêmico inadequado é conhecido como um fator de risco para as doenças periodontais, como também as periodontites crônicas nas suas várias formas podem deteriorar o controle glicêmico (22,95). Este achado é mais evidenciado em nosso estudo nos portadores de grandes perdas de inserção periodontal (grupo PCS) (Tabela 2).

A doença periodontal foi associada recentemente à obesidade (89), o que está em conformidade com os achados em nossa amostra, em que os três grupos, em média, apresentaram-se moderadamente obesos. Esses autores, usando a circunferência da cintura e gordura corpórea, concluíram que tais dados estão relacionadas às periodontites crônicas e seus respectivos parâmetros clínicos (89).

A contagem de células brancas e perfil lipídico alterado têm sido associados tanto às infecções periodontais como também às doenças cardiovasculares, o que parece estar relacionado a processos infecciosos subclínicos como as periodontites crônicas do tipo mais severo (80,81). Em nosso estudo essas mudanças foram mais pronunciadas naqueles portadores de periodontite crônica severa (grupo PCS) com diferenças estatisticamente significantes com o grupo PCL.

Alguns estudos foram direcionados para analisar se estas mudanças (perfil lipídico alterado) são associadas às infecções, e se, de alguma forma podem estabelecer uma correlação entre estas (periodontites crônicas) e as síndromes isquêmicas agudas (96,97,98).

Estas mudanças no perfil lipídico em pacientes saudáveis para as doenças cardiovasculares (9), como também em portadores de síndromes isquêmicas agudas podem ser mediadas pela produção de citocinas pró-inflamatórias no tecido infeccionado, os quais são produzidos em elevadas quantidades também nos tecidos periodontais inflamados. Este fato pode aqui ser encontrado nos portadores do grupo PCS submetidos à revascularização do miocárdio.

O colesterol total está em nível de normalidade em nosso estudo, sendo mais elevado e com diferenças estatisticamente significante nos pacientes com elevadas perdas de inserção periodontal (grupo PCS) do que naqueles com perdas de inserção periodontal tipo localizada leve (grupo PCL). Este detalhe em nossa amostra também foi encontrado por outros pesquisadores (9,99).

Entretanto, esses estudos (9,99) são em pacientes saudáveis sistemicamente e sem cardiopatias isquêmicas, enquanto nosso estudo como em outro (100) os pacientes apresentam cardiopatias isquêmicas.

Utilizando primata não humano como modelo animal de experimento e periodontite crônica induzida, pesquisadores (84) detectaram aumento nos níveis de LDL, semelhante em nossa pesquisa, mas sem significância estatística.

Colesterol total e LDL estão elevados no soro sanguíneo de pacientes com periodontites crônicas, quando se utiliza a profundidade de bolsa periodontal como referência de gravidade das periodontites crônicas (9,99,101).

Do mesmo modo, foram observados elevados títulos de anticorpos para *Porphyromonas gingivalis*, numa relação proporcional direta e demonstrando significância estatística com os lipídeos séricos alterados (99). Este achado foi também aqui observado naqueles com grandes perdas de inserção periodontal no grupo com periodontite crônica severa (grupo PCS).

Wu e colaboradores (102) demonstraram que, a presença de bactéria específica periodontopatogênica (*Tannerella forsythia*) nas bolsas periodontais estavam estritamente relacionadas com níveis de LDL acima do valor normal naqueles portadores de grandes profundidades de bolsa e perdas de inserção periodontal. Analogamente concordamos com este achado, pois a presença de grandes perdas de inserção periodontal em nossa amostra (grupo PCS) pode estar associada com a presença desse microrganismo e/ou seus produtos.

Pacientes que exibiram elevados níveis de bolsas periodontais no estudo de Rufail e colaboradores (91) têm correlação com este estudo; tais pacientes do grupo PCS apresentavam taxas elevadas do LDL.

Em outros estudos, pacientes que exibem elevadas perdas de inserção periodontal em nossa amostra (grupo PCS) e diferentes parâmetros bucais têm elevados níveis de triglicérides (9,100).

Correlação positiva com as triglicérides, com periodontite crônica induzida (84), foi também encontrada quando se utiliza primata não humano.

O estudo de Goteiner e colaboradores (92) encontraram correlação positiva com os nossos achados em relação às triglicérides (TG). Neste estudo os pacientes internados em nível hospitalar com cardiopatias isquêmicas e periodontite crônica severa (grupo PCS) apresentaram elevada a TG e valores reduzidos do HDL.

Este fato, entretanto, não foi observado em pacientes sem apresentar cardiopatias isquêmicas (9,102). Contudo, esta lipoproteína (HDL) apresentou níveis reduzidos em pacientes com angina instável que naqueles com doença coronariana crônica (angina estável) (100).

Utilizando o índice comunitário para diagnóstico das periodontites crônicas (CPITN) Wakai e colaboradores (101) observaram relacionamento inverso entre os níveis elevados do referido índice e o HDL em pacientes saudáveis para as síndromes isquêmicas agudas. Este resultado tem semelhança ao encontrado no presente estudo em pacientes com CI, conforme mensurado pelas perdas de inserção clínica e profundidade de bolsa periodontal respectivamente.

A diminuição na concentração do HDL tem sido postulada como resultado da interação do LPS nas respectivas sub-frações dessa lipoproteína, tendo efeito direto na produção de reagentes de fase aguda pelo fígado (12), fato esse observado em nossos pacientes que apresentaram periodontites crônicas severa (grupo PCS).

Ebersole e colaboradores (84) utilizando primata não humano e periodontite induzida notaram pequenas mudanças no HDL, embora sua sub-fração (apo A-I) apresentou-se queda suave, tanto na gengivite como na periodontite crônica severa. Este fato é certamente devido à infecção provocada pela periodontite crônica, aumentando assim a susceptibilidade da oxidação da molécula do LDL colesterol (90).

Estudo em animais de experimento sugere que a administração intravenosa de *Porphyromonas gingivalis* aumenta a calcificação das artérias coronárias e reduz o conteúdo de células musculares lisas na capa fibrosa nas placas ateromatosas, induzindo assim a eventos isquêmicos agudos (67).

Examinando 50 amostras de artéria carótida com a utilização da reação em cadeia da polimerase (RCP), Haraszthy e colaboradores (14), demonstraram que, vinte e duas destas artérias (44%) foram positivas para varias bactérias periodontais, incluindo a *Tannerella forsythia* em 30%, *Porphyromonas gingivalis* em 26%, *Prevotella intermedia* em 14%, e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* em 18%. Esses resultados refletem uma semelhança com os nossos achados.

Taylor-Robinson e colaboradores (68) testando a presença de bactérias orais e não orais, em trinta e duas espécimes de artéria aorta, coronária, torácica interna e ilíaca, onde detectaram *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia* em 31%. A taxa de detecção da *C. pneumoniae* foi de 40%, observado assim, resultado similar em nosso estudo.

Bacteremia recorrente com *Porphyromonas gingivalis* induz lesão aórtica e coronária consistente com aterosclerose em porcos com níveis de colesterol em normalidade e aumento da aterosclerose aórtica e coronária em porcos com hipercolesterolemia (55).

Em nosso estudo, nos detectamos a presença de DNA bacteriano de patógenos periodontais em amostras de artérias coronárias, onde a *Porphyromonas gingivalis* foi o microrganismo periodontal mais frequentemente

encontrada. Todas as artérias torácicas internas são negativas para presença de bactérias periodontais. Artéria torácica interna é considerada um vaso protegido do processo da aterosclerose, sendo considerada enxerto ideal.

Accarini e Godoy (2006) observando 361 (trezentos e sessenta e um) pacientes internados em unidade de tratamento intensivo em hospital universitário apresentaram conclusões lógicas da associação entre as cardiopatias isquêmicas e as periodontites do tipo grave. Os autores demonstraram relação estatisticamente significativa entre a doença coronariana obstrutivas e a presença de periodontite ativa, onde essa última deverá ser considerada entre os fatores de risco coronarianos em face dos aspectos inflamatórios envolvidos (106).

A distribuição de patógenos periodontais em aproximadamente 59% das artérias coronárias e sua ausência em artérias torácicas internas as quais são saudáveis clinicamente, contrasta com infecções pela *Clamydia pneumonia* nos dois vasos arteriais respectivamente. Consequentemente, mais estudos serão necessários para evidenciar a não fixação de bactérias oriundas das periodontites crônicas severa nas artérias torácicas internas.

7- CONCLUSÕES

- 1- O perfil lipídico apresentou-se alterado no grupo com periodontite crônica severa, com aumento dos triglicerídeos e colesterol total respectivamente em relação aos demais grupos;
- 2- Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com relação à glicemia;
- 3- A contagem de células brancas apresentou-se estatisticamente significativa elevada no grupo com periodontite crônica severa em relação aos demais grupos;
- 4- Foi evidenciada a presença de microrganismos periodontais em dez das dezessete artérias coronárias pesquisadas (10/17) e cinco contaminações (5/17) com a *Clamydia pneumoniae* nas placas ateromatosas.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. Lancet. 2005;366:1809-1820.
- 2- Socranski SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontology 2000. 2005;38:135-187.
- 3- Qi M, Miyakawa H, Iyakawa H, et al. *Porphyromonas gingivalis* induces murine macrophage foam cell formation. Microb Pathog. 2003;35:259-267.
- 4- Ishikawa I. Host responses in periodontal diseases: a preview. Periodontology 2000. 2007;43:9-13.
- 5- Matilla KJ, Pussinen PJ, Paju S. Dental infections and cardiovascular disease: A Review. J Periodontol. 2005;76:2085-2088.
- 6- Offenbacher S, Beck JD, Moss K, et al. Results from the periodontitis and vascular events (PAVE) study: A pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. J Periodontol. 2009;80:190-201.
- 7- Graves DT, Jiang Y, Genco C. Periodontal disease: bacterial virulence factors, host response and impact on systemic health. Curr Opin Infect Dis. 2000;13:227-232.
- 8- Fernández OA. Fisiopatología de la angina inestable. Papel de la rotura y trombosis de la placa aterosclerótica. Rev Esp Cardiol. 1999;52:13-23.
- 9- Lösche W, Karapetow F, Pohl A, et al. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol. 2000; 27:537-541.
- 10- Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. Periodontology 2000. 2007;44:113-126.
- 11- Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. J Clin Periodontol. 2008;35(Suppl. 8):362-379.
- 12- Nakajima T, Yamazaki K. Periodontal disease and risk of atherosclerotic coronary heart disease. Odontology. 2009;97:84-91.

- 13- Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, et al. Treating to new targets investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357:1301-1310.
- 14- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, et al. Identification of pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 2000; 71:1554-1560.
- 15- Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113:e85-e151.
- 16- Marcopito LF, Goldfeder AJ, Schenkman S. Infarto agudo do miocárdio no Estado de São Paulo. Mortes ocorridas em hospitais, de 1979 a 1996, e letalidade hospitalar no SIH/SUS, de 1984 a 1998. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74:39-42.
- 17- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
- 18- Ross R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-125.
- 19- Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(Suppl.):456S-460S.
- 20- Aros F, Loma-Osorio A. Diagnóstico de la angina inestable em el servicio de urgencias. Valor y limitaciones de la clínica, el electrocardiograma y las pruebas complementarias. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52;(suppl 1):39-45.
- 21- Kuler LH. Nutrition lipids and cardiovascular disease. *Nutrition Reviews*. 2006;64:15-26.
- 22- Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: association with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Disease*. 2008;14:191-203.
- 23- Smith SC. Current and future directions of cardiovascular risk prediction. *Am J Cardiol*. 2006;97(Suppl.): 28A-32A.
- 24- Vita JA, Loscalzo J. Houldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation*. 2002;106:164-166.

- 25- American Academy of Periodontology. Epidemiology of Periodontal disease (position paper). J Periodontol. 2005;76:1406-1419.
- 26- Armitage G. Periodontal diagnoses and classification of periodontal disease. Periodontol 2000. 2004;34:9-21.
- 27- Page RC. The pathobiology of periodontal disease may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. Ann Periodontol. 1998;3:108-120.
- 28- Rawlinson A, Dalati MHN, Rahman, S, et al. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol. 2000;27:738-743.
- 29- Sheikhi M, Gustafsson A, Jarstrand C. Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis. J Clin Periodontol. 2000;27:758-762.
- 30- Schenkein HA, Barbour SE, Berry CR, et al. Invasion of human vascular endothelial cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* via the receptor for platelet-activating factor. Infect Immun. 2000;68:5416-5419.
- 31- Guo S, Takahashi K, Koikeguchi S, et al. Antibody responses against Porphyromonas gingivalis infection in patients with early-onset periodontitis. J Clin Periodontol. 2000;27:769-777.
- 32- Han YW, Shi W, Huang GTJ, et al. Interaction between periodontal bacteria and human oral epithelial cell: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. Infect Immun. 2000;68:3140-3146.
- 33- Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, et al. Detection of Chlamydia pneumoniae in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. Arterioscler Thromb. 1993;13:1501-1504.
- 34- Gurfinkel EP. Infección y aterosclerosis. Rev Esp Cardiol. 2001;54:383-392.
- 35- Shan PK. Links between infection and atherosclerosis. Who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? Circulation. 2001;103:5-7.
- 36- Liu R, Moroi M, Yamamoto M, et al. Presence and severity of Chlamydia pneumoniae and Cytomegalovirus infection in coronary plaques are associated with acute coronary syndromes. International Heart Journal. 2006;47:511-519.

- 37- Honda T, Oda T, Yoshie H. & Yamazaki K. Effects of Porphyromonas gingivalis antigens and proinflammatory cytokines on human coronary artery endothelial cells. *Oral Microbiology and Immunology*. 2005;20:82-88.
- 38- Kiechel S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1064-1070.
- 39- Beck JD, Elther J, Heiss G, et. al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities. *Arteriscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1816-1822.
- 40- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003; 8(1):38-53.
- 41- Geerts SO, Legrand V, Charpentier J., et al. Further evidence of the association between periodontal condition and coronary artery disease. *J Periodontol*. 2004;75:1274-1280.
- 42- Muerman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15:403-413.
- 43- Khader YS, Albashaired ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol*. 2004;75:1046-1053.
- 44- Vettore MV. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Evid Based Dent*. 2004;5:69-74.
- 45- Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, et al. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J Periodontol*. 2004;75:782-790.
- 46- Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, et al. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis*. 2005;183:342-348.
- 47- Engebretson SP, Lamster IB, Elkind MS, et al. Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke*. 2005;36:561-566.
- 48- Joshipura KJ, Wand HC, Merchant AT, et al. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res*. 2004;83:151-155.

- 49- Prestel E, Grisold AJ, Reichmann S, et al. Viridans streptococci in endocarditis and neutropenic sepsis: biofilm formation and effects of antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55:45-50.
- 50- Daly CG, Mitchel DH, Highfield JE, Grossberg DE. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol*. 2001;72:210-214.
- 51- Herzberg MC, Nobbs A, Tao L, et al. Oral Streptococci and cardiovascular disease: Searching for the platelet aggregation-associated protein gene and mechanisms of *Streptococcus sanguis*-induced thrombosis. *Ann Periodontol*. 2005;(suppl):2101-2105.
- 52- Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson GR. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol*. 2006;77:1110-1119.
- 53- Forner L, Nielsen CH, Bendtzen K, Larsen T. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. *J Clin Periodontol*. 2006a;33:724-729.
- 54- Forner L, Larsen T, Kilian M, & Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2006b;33:401-407.
- 55- Brodala N, Merricks EP, Bellinger DA, et al. Porphyromonas gingivalis bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1446-1451.
- 56- Geerts SO, Nys M, De MP, et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol*. 2002;73:73-78.
- 57- Nystrom-Rosander C, Edvinsson M, Thelin S, Hjelm E. *Chlamydophila pneumoniae*: specific mRNA in aorta ascendens in patients undergoing coronary artery by-pass grafting. *Scandinavian Journal of Infections disease*. 2006;38:758-763.

- 58- Farsak B, Yildirim A, Akion Y., et al. Detection of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. J Clin Microbiol. 2000;38:4408-4411.
- 59- Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J. 1999;138:S534-S536.
- 60- Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, et al. Detection of Treponema denticola in atherosclerotic lesions. J Clin Microbiol. 2001;39:114-117.
- 61- Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. J Periodontol. 2005;76:731-736.
- 62- Zaremba M, Gorska R, Suwalki P, et al. Evaluation of the incidence of periodontitis-association bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. J Periodontol. 2007;78:322-327.
- 63- Progulske-Fox A, Kozarov E, Dorn B, et al. Porphyromonas gingivalis virulence factors and invasion of cells of the cardiovascular system. J Periodontol Res. 1999;34:393-399.
- 64- Dahlén G. Bacterial infections of the oral mucosa. Periodontology 2000. 2009;49:13-38.
- 65- Loubakos A, Yuan Y, Jenkins AL, et al. Activation of protease-activated receptors by gingipains from Porphyromonas gingivalis leads to platelet aggregation: a new trait in microbial pathogenicity. Blood. 2001;97:3790-3797.
- 66- Lalla E, Lamster IB, Papapanou PN, et al. Oral infection with an established periodontal pathogen accelerates atherosclerosis in APO E null mice. Circulation. 2000;102:II-41-II-42.
- 67- Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, et al. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. Circulation. 2002;105:861-867.
- 68- Taylor-Robinson D, Aduse-Opoku J, Sayed P., et al. Oro-dental bacteria in various atherosclerotic arteries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21:755-757.

- 69- Jain A, Batista EL, Serhan C, Stahl GL, et al. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun.* 2003;71:6012-6018.
- 70- Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, et al. Correlation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in carotid coronary stenotic artery plaque and in dental plaque samples. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1313-1315.
- 71- Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, et al. T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2004;19:160-167.
- 72- Aimetti M, Romano F, Nessi F. Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques advanced chronic periodontites patients. *J Periodontol.* 2007;78:1718-1723.
- 73- Gotsman I, Lotan C, Soskolne WA, et al. Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronary syndrome. *J Periodontol.* 2007;78:849-858.
- 74- Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, et al. Detection and serotype distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in cardiovascular specimens from Japanese patients. *Oral Microbiology and Immunology.* 2007;22:136-139.
- 75- Nonnenmacher C, Stelzel M, Susssin C, et al. Periodontal microbiota in patients with coronary artery disease measured by real-time polymerase chain reaction: a case-control study. *J Periodontol.* 2007;78:1724-730.
- 76- Pucar, A, Milasin, J, Lekovic, V, Vukadinovic, M. et al. Correlation Between Atherosclerosis and Periodontal Putative Pathogenic Bacterial Infections in Coronary and Internal Mammary Arteries. *J Periodontol.* 2007, 78: 677-682.
- 77- Zhang, MZ- Li, C-L, Jiang, Y-T, Jiang, W, et al. *Porphyromonas gingivalis* Infection Accelerates Intimal Thickening in Iliac Arteries in a Balloon-Injured Rabbit Model. *J Periodontol.* 2008;79:1102-1199.
- 78- Stein JM, Kuch B, Conrads G, et al. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with acute myocardial infarction. *J Periodontol.* 2009;80:1581-1589.

- 79- Blix IJS, Helgeland K, Hvattum E., et al. Lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* stimulates production of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in human whole blood. *J Periodont Res.* 1999;34:34-40.
- 80- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ., et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000;71:1528-1534.
- 81- Cannon CP, McCabe CH, Wicox RG, et al. Association of White blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2001;87:636-639.
- 82- Pussinen PJ, Aalfthan G, Tuomilehto J, et al. High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2004b;11:408-411.
- 83- Memon RA, Staprans I, Noor M, et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1536-1542.
- 84- Ebersole JL, Cappelli D, Mott G, et al. Systemic manifestations of periodontitis in the non human primate. *J Periodont Res.* 1999;34:358-363.
- 85- Pussinen PJ, Nyssonen K, Alfthan G, et al. Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.* 2005;25:833-838.
- 86- Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, et al. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.* 2007b;27:1433-1439.
- 87- Friedewald VE, Kornman, KS, Beck JD, Genco R, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors`Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Periodontol.* 2009; 80:1021-1032.

- 88- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341(6):410-408.
- 89- Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol.* 2003;30:321-327.
- 90- Lenten BJV, Wagner AC, Nayak DP, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation.* 2001;103:2283-2288.
- 91- Rufail ML, Schenkein HA, Koertge TE, Best AM, et al. Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2007;42:495-502.
- 92- Goteiner D, Craig RG, Ashmen R, et al. Endotoxin Levels Are Associated With High-Density Lipoprotein, Triglycerides, and Troponin in Patients With Acute Coronary Syndrome and Angina: Possible Contributions From Periodontal Sources. *J Periodontol.* 2008;79:2331-2339.
- 93- Armitage GC, Ress TD, Blieden T, et al. Diagnosis of periodontal disease. (Position paper). *J Periodontol.* 2003;74:1237-1247.
- 94- Holmlund A, Holm G, Lind L. Number of teeth as a predictor of cardiovascular mortality in a cohort of 7,674 subjects followed for 12 years. *J Periodontol.* 2010;81:870-876.
- 95- Grossi, SG. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evidence and need for future research. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):138-45.
- 96- Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol.* 2000;71(8):1375-84.

- 97- Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G., et al. Current infection with *Helicobacter pylori*, but not seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or Cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:427-432.
- 98- Fentoglu O, Oz G, Taşdelen P, Uskun E, Aykaç Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol.* 2009;80:267-73.
- 99- Cutler CW, Shindling EA, Nunn M, et al. Association between periodontitis and hiperlipidemia: Cause or effects? *J Periodontol.* 1999;70:1429-1434.
- 100- Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, et al. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol.* 2000;71:1882-1886.
- 101- Wakai K, Kawamura T, Umemura O, et al. Association of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1999; 26:664-672.
- 102- Wu T, Trevisan M, Falkner KL, et al. Periodontal pathogens, serum lipids, and lipid peroxidation in a population-based sample. *Circulation.* 2001;103:1357.
- 103- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM – Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII). NIH Publication No. 01.3670 [Online]. Available: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/> [2001, May].
- 104- Scheffé H. A method for judging all contrasts in the analysis of variance. *Biometrika.* 1953;40:87-104.
- 105- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization;1997.
- 106- Accarini R, Godoy MF. Doença periodontal como potencial fator de risco para síndromes coronarianas agudas. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:592-596.

9- ANEXOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - FCM
Disciplina de Cirurgia Cardíaca e Cardiologia



FICHA DE EXAME CLÍNICO

Nº:

DATA DO EXAME: ____/____/____

Dados do Paciente

Nome:				
Profissão:	Idade	Sexo	Raça	Estado Civil
Endereço:				
CEP:		Tel.:		
Altura	Peso	Primeira P.A.(Ver prontuário)		Data da internação

Dados Hospitalares

Hospital:	
Setor:	
Nº do prontuário	Examinador

Dados Atuais da Doença

Diagnóstico Cardiológico			
Data: / /			
História Resumida:			
<input type="checkbox"/> 1ª vez	<input type="checkbox"/> 2ª vez	<input type="checkbox"/> 3ª vez	<input type="checkbox"/> 4ª ou mais vezes

Fatores de Risco

<input type="checkbox"/> Fumo - tipo:	Frequência:	
<input type="checkbox"/> Álcool - tipo:	Frequência:	
<input type="checkbox"/> Drogas - tipo:	Frequência:	
<input type="checkbox"/> Hipertensão arterial:		
<input type="checkbox"/> História de hipertensão arterial na família:		
<input type="checkbox"/> História de problemas cardiovasculares na família:		
<input type="checkbox"/> Dislipidemia	<input type="checkbox"/> Colesterol:	<input type="checkbox"/> Triglicerídeos:
	<input type="checkbox"/> HDL:	<input type="checkbox"/> LDL-C:
<input type="checkbox"/> Diabetes:	<input type="checkbox"/> Glicemia:	
<input type="checkbox"/> História de Diabetes na família:		
<input type="checkbox"/> Obesidade:		
<input type="checkbox"/> Sedentarismo:		
<input type="checkbox"/> Doenças venéreas sim (); não ()	Especifique:	

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS E AMOSTRA ARTERIAL:

Proteína C reativa: V Enc: _____

Fibrinogênio: V Enc: _____

Fator de von Willebrand: V Enc _____

alfa-1 antitripsina: V Enc _____

ARTÉRIA AORTA _____

ARTÉRIA TORÁCICA INTERNA _____

ARTÉRIA CORONÁRIA _____

CITOCINAS PRÓ INFLAMATÓRIAS:

IL-1: VN: _____ V Enc: _____

IL-6: VN: _____ V Enc: _____

TNF-alfa: VN: _____ V Enc: _____

CONTAGEM DE CÉLULAS BRANCAS:

V.N. Homens _____ V. Enc _____

V.N. Mulheres _____ V. Enc _____

Medicamentos de uso frequente / contínuo

Nome: _____ Dose: _____

Frequência: _____ Indicado para: _____

Nome: _____ Dose: _____

Frequência: _____ Indicado para: _____

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - FCM
Disciplina de Cirurgia Cardíaca e Cardiologia

Nome:	Dose:
Frequência:	Indicado para:
Nome:	Dose:
Frequência:	Indicado para:

EXAME PERIODONTAL

Dados Gengivais Atuais

<input type="checkbox"/> Atividade de doença periodontal	
<input type="checkbox"/> História de sangramento gengival durante a escovação	
<input type="checkbox"/> Edema	
<input type="checkbox"/> Cor alterada	
<input type="checkbox"/> <i>Shrinkage</i>	
<input type="checkbox"/> Sangramento espontâneo	
<input type="checkbox"/> Supuração espontânea	
<input type="checkbox"/> Necrose	
<input type="checkbox"/> Dor	
<input type="checkbox"/> Lesões periodontais agudas	
<input type="checkbox"/> Gengivite	
<input type="checkbox"/> Periodontite	
<input type="checkbox"/> Mobilidade <input type="checkbox"/> Grau I <input type="checkbox"/> Grau II <input type="checkbox"/> Grau III	
<input type="checkbox"/> Sítios de doença ativa	Especifique o nº sítios encontrados:



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

✉ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas-S.P.
☎ 0__19 7888936
fax 0__19 7888925
📧 cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 27/11/01

PARECER PROJETO: Nº 313/2000

I- IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “PERIODONTITE, ATEROSCLEROSE E CARDIOPATIA ISQUÊMICA”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Fernando José de Oliveira

INSTITUIÇÃO: Unidade Coronariana/HC/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/10/2.000

II- OBJETIVOS

O projeto tem como objetivo observar a influência de infecções crônicas bucais na cardiopatia isquêmica, a medida de proteínas plasmáticas, inflamatórias e citocinas pró-inflamatórias, número de leucócitos e presença de patógenos em artérias.

III- SUMÁRIO

Para tal estudo o grupo de estudo em controle serão submetidos a exame clínico bucal, coleta de sangue para a quantificação das proteínas acima citadas e detecção de patógenos em fragmentos de artéria, retirada durante o ato cirúrgico.

IV- COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Os itens do projeto atendem ao esperado para uma tese de doutorado, estando bem construído do ponto de vista metodológico, destacando-se os objetivos e a justificativa apresentados.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está adequado. Sob os aspectos éticos consideramos o projeto ser encaminhado para aprovação.

V- PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI- DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP, em 12 de dezembro de 2.000

Prof. Dr. Sebastião Araújo

PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA em PESQUISA

FCM / UNICAMP