

Associação entre Doença Periodontal e Síndrome Coronariana Aguda

Association between Periodontal Disease and Acute Coronary Syndrome

Rafael Luiz Rech, Natálio Nurkin, Ivana da Cruz, Fabiano Sostizzo, Carolina Baião, José Antônio Perrone, Rodrigo Wainstein, Daniela Pretto, Euler Roberto Fernandes Manenti, Luiz Carlos Bodanese

Hospital São Lucas – PUC-RS e Faculdade de Odontologia da PUC-RS - Porto Alegre, RS

Resumo

Objetivo: Analisar a relação entre a DP e SCA e verificar a associação entre a DP e periodontite em pacientes com SCA.

Métodos: Foram incluídos 58 pacientes com diagnóstico de SCA e 57 controles, sem história de doença arterial coronariana (DAC). Variáveis: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, obesidade, história de DAC, tabagismo e polimorfismo genético do gene da interleucina-1 β .

Resultados: Fizeram parte do estudo 115 indivíduos. No grupo SCA, 58 pacientes foram avaliados, sendo 32 (55,2%) do sexo masculino e 26 (44,8%) do sexo feminino. No grupo controle, 57 indivíduos, sendo 32 (56,1%) do sexo masculino e 25 (43,9%) do sexo feminino. Verificou-se DP em 26 (44,8%) pacientes com SCA e em 15 (26,6%) pacientes do grupo controle ($\beta_2 = 4,43$, $p = 0,04$). Análise pela regressão logística, para a associação entre DP e SCA, demonstrou RC de 1,8 (IC 95%: 1,0-5,0); $p = 0,24$. A associação de periodontite com SCA apresentou RC: 4,5 (IC 95%: 1,3-15,6); $p = 0,019$.

Conclusão: Não observamos associação independente entre a DP e SCA. Houve associação independente entre periodontite e SCA.

Palavras-chave: Doença periodontal, periodontite, coronariopatia.

Summary

Objective: To evaluate the relationship between PD and ACS and the association of PD and periodontitis in ACS patients.

Methods: Fifty-eight ACS patients and 57 controls with no history of coronary artery disease (CAD) were included in the study. Variables: arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, history of CAD, cigarette smoking, and interleukin-1 β gene polymorphism.

Results: One hundred and fifteen subjects were enrolled in the study. In the ACS group, 58 patients were evaluated, 32 of whom (55.2%) were male and 26 (44.8%), female. In the control group, 57 subjects were evaluated, 32 (56.1%) of whom were male and 25 (43.9%), female. Periodontal disease was diagnosed in 26 (44.8%) ACS patients and 15 (26.6%) control patients ($\beta_2 = 4.43$, $p = 0.04$). In a logistic regression analysis, the odds ratio for association between PD and ACS was 1.8 (95% CI: 1.0-5.0); $p = 0.24$. The odds ratio for association of periodontitis with ACS was 4.5 (95% CI: 1.3-15.6); $p = 0.019$.

Conclusion: No independent association was found between PD and ACS. There was an independent association between periodontitis and ACS.

Key words: Periodontal disease; periodontitis; coronary disease.

Introdução

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte em populações do mundo ocidental, apesar da tendência de declínio de sua incidência e da mortalidade relatada em diversos países, incluindo o Brasil¹⁻⁸. Em nosso país, aproximadamente 260 mil indivíduos morrem por doenças cardiovasculares, e grande parcela dessa mortalidade é devida a eventos coronarianos agudos. Em indivíduos com idade igual ou superior a sessenta anos, as doenças do

aparelho circulatório respondem por mais de 40% dos óbitos e quase 30% das internações hospitalares⁹.

Os fatores de risco para aterosclerose e, conseqüentemente, para a doença arterial coronariana (DAC) têm sido identificados em estudos epidemiológicos que relacionam sua presença com a incidência da doença clinicamente manifesta¹⁰. Entre os principais fatores de risco modificáveis associados ao aumento da incidência da doença coronariana, salientamos a hiperlipidemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e diabetes melito (DM)¹¹. Idade, sexo e história familiar estão entre os principais fatores de risco não-modificáveis associados à cardiopatia isquêmica¹²⁻¹⁶.

Evidências sugerem haver associação entre marcadores inflamatórios, como interleucinas, proteína-C-reativa (PCR)¹⁷,

Correspondência: Luiz Carlos Bodanese •

Rua Tauphick Saadi, 437/601 - 90470-040 - Porto Alegre, RS

E-mail: bodanese@cardiol.br

Artigo recebido em 25/01/06; revisado recebido em 24/02/06;

aceito em 24/02/06.

Artigo Original

PARs (Protease-activated receptors), Lp-PLA2 (Lipoprotein-associated phospholipase A2), MMPs (Matrix metalloproteinase-9)¹⁸, entre outros, com a aterogênese e eventos isquêmicos agudos. Considerando-se os novos marcadores de risco cardiovascular, alguns estudos sugerem associação entre doença periodontal (DP) e DAC. A hipótese aventada sugere que a DAC possa ser desencadeada por mecanismos sistêmicos, além dos fatores inflamatórios locais, sendo a infecção periodontal crônica uma das possibilidades a ser considerada¹⁹⁻²².

Possivelmente, também processos infecciosos podem estar implicados na gênese e no desencadeamento de processos ateroscleróticos e suas complicações, suportados pela detecção de marcadores sorológicos relacionados a alguns agentes como a *chlamydia pneumoniae*, *helicobacter pylori* e *citomegalovirus*^{23,24}. Contudo, outros autores sugerem que a associação entre DAC e DP é um fenômeno meramente casual, uma vez que associação pode estar relacionada apenas com outros fatores de risco cardiovascular^{25,26}.

Taylor e cols.²⁷ realizaram um estudo de intervenção em pacientes com avançada periodontite que necessitavam extração completa das peças dentárias. Doze semanas após a completa extração dentária observaram significativa redução da proteína-C-reativa, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), contagem de plaquetas e glóbulos brancos. Esse estudo demonstrou que a eliminação de avançada periodontite pela completa extração dentária reduz marcadores de risco inflamatórios e trombóticos, suportando a hipótese de que o tratamento da DP pode reduzir o risco cardiovascular²⁷.

Entendemos que essa é uma área que necessita novas pesquisas, que possam contribuir para o melhor entendimento entre a DP e eventos isquêmicos agudos. Esse foi o racional que nos estimulou a elaborar o presente estudo.

Métodos

Estudo de caso controle contemporâneo, no qual os casos foram pacientes internados por SCA na Unidade de Tratamento Coronariano (UTC) do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), e os controles, pacientes da comunidade da cidade de Gravataí-RS, sem história prévia de DAC, identificados por meio de avaliação clínica e exames complementares específicos.

O projeto de pesquisa foi submetido a avaliação pela comissão científica e, posteriormente, foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da PUCRS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Todos os pacientes foram incluídos após assinatura de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos 58 pacientes que preenchem os critérios diagnósticos de SCA, com ou sem supradesnivelamento de segmento ST persistente, internados na UTC do HSL-PUCRS, de forma consecutiva no ano de 2002.

Definiu-se SCA com supradesnivelamento de segmento ST como IAM, caracterizada pela apresentação de: dor torácica, irradiada ou não para membros superiores, mandíbula, dorso, ou epigástrico, com duração de trinta minutos ou mais, podendo estar associada ou não a sudorese, náuseas ou

palidez; presença de supradesnivelamento do segmento ST de 1 mm em duas ou mais derivações periféricas contíguas, ou 2 mm em duas ou mais derivações precordiais contíguas ao eletrocardiograma (ECG); elevação de marcadores séricos de lesão e necrose muscular cardíaca (CK, CK-MB) em três vezes seu valor de referência²⁸.

A definição de SCA sem supradesnivelamento de segmento ST ao ECG caracterizou-se por quadro clínico similar ao descrito antes, mas com duração da dor torácica por período inferior a trinta minutos, com ou sem elevação de marcadores enzimáticos séricos de lesão e necrose muscular cardíaca (CK, CK-MB, Troponinas I e T)²⁸.

Pacientes portadores de neoplasias, cirrose hepática, HIV, insuficiência renal crônica, hipo- ou hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias crônicas (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, doença de Chron) não foram incluídos na pesquisa.

O grupo controle foi constituído por 57 pacientes, pareados por sexo, participantes do Projeto Gravataí, do Instituto de Geriatria da PUC-RS, sem história de DAC.

As covariáveis analisadas foram idade ≥ 60 anos; sexo masculino; tabagismo, definido como indivíduo fumante atual ou abstinentemente há menos de um ano; hipertensão arterial sistêmica (HAS), definida como pressão arterial igual ou superior a 140/90 mmHg em três verificações sucessivas com intervalos de cinco minutos ou tratamento com agentes específicos; DM, definida como glicemia de jejum superior a 126 mg/dl, ou tratamento com agentes específicos; dislipidemia, definida com dosagem sérica de colesterol total > 200 mg/dl, ou LDL > 130 mg/dl, triglicérides > 150 mg/dl ou utilização de tratamento específico; obesidade, considerada se índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 (IMC = Peso em Kg/ A² em metros); história familiar de DAC (pai ou irmão biológico com DAC documentada antes dos 55 anos de idade e/ou mãe ou irmã biológicas com DAC documentada antes dos 65 anos de idade).

Os avaliadores de DP eram da equipe de DP da Faculdade de Odontologia da PUCRS e eram cegos quanto à presença ou não de SCA, para determinação de presença e gravidade da DP. Etiologicamente foram quantificados e qualificados a presença de placa bacteriana e o padrão de higiene do paciente, assim como a gravidade da inflamação gengival e a presença de fatores retentivos de placa, que favorecessem o acúmulo da mesma junto aos dentes.

Foram definidos como portadores de DP os pacientes que apresentavam características de gengivite ou periodontite ao exame clínico periodontal. Foram considerados portadores de gengivite pacientes com hiperemia e edema gengival, contorno gengival irregular e sangramento espontâneo ou provocado ao toque do instrumental de exame. A periodontite, grau mais avançado de DP, foi caracterizada pela formação de bolsa periodontal, perda de inserção periodontal e osso alveolar e pela presença de inflamação gengival.

Para a definição da gravidade da DP, os aspectos analisados foram o número de dentes perdidos, a profundidade de sondagem clínica, caracterizada como a distância medida em milímetros desde a margem gengival até o fundo sondável do sulco gengival, em todos os dentes. O terceiro aspecto

analisado foi o nível clínico de inserção que se caracteriza como a distância medida desde o limite amedocementário até o fundo do sulco gengival, também em todos os dentes. O instrumental utilizado para avaliar a gravidade da DP foi pinça, sonda milimetrada (10 mm) e espelho, marca DUFLEX.

Análise estatística - O tamanho da amostra foi calculado em 114 pacientes, 57 em cada grupo, para um poder de 90%, diferença quanto ao objetivo primário entre os grupos de 20%, com um valor α significativo $\leq 0,05$. Para verificar associação entre DP e SCA foi utilizado o teste Qui-quadrado. Para verificar a relação entre DP e periodontite, como variáveis independentes, e demais variáveis, com SCA, foi utilizado o teste de regressão logística, método Forward Wald. Os dados foram processados e analisados com auxílio dos programas Excel e SPSS versão 11.0.

Resultados

Foram investigados 115 indivíduos no presente trabalho, cuja idade média foi de 59,3 anos no grupo SCA e setenta anos no controle ($P < 0,001$). Observamos que no grupo SCA, 32 (55,2%) indivíduos eram do sexo masculino, o mesmo verificando-se no grupo controle no qual 32 (56,1%) indivíduos eram homens.

As características gerais dos dois grupos quanto à presença de fatores de risco cardiovasculares são descritas na tabela 1.

O grupo SCA apresentou uma prevalência significativamente maior de HAS, dislipidemia e história familiar para DAC, resultados esperados ao compararmos grupos com tais características. As variáveis DM, tabagismo e obesidade foram estatisticamente similares entre os dois grupos.

A DP esteve presente em 26 pacientes (44,8%) com SCA e em quinze pacientes (26,6%) do grupo controle, o que evidencia uma razão de chance (RC) de 2,3 (IC 95% = 1-5); $p = 0,04$, conforme podemos observar na tabela 2.

Quando analisamos as diferentes formas de manifestação da DP, verificamos que no grupo SCA a frequência absoluta de indivíduos sem DP foi de quinze (26,3%) pacientes, e no grupo controle de onze (19%) pacientes. A frequência absoluta de indivíduos sem dentes nos casos foi de 21 (36,9%), e nos controles, de 27 (47,4%) indivíduos. A frequência absoluta de indivíduos com gengivite no grupo SCA foi de sete (12,1%), e nos controles, de dez (17,6%) indivíduos, todos resultados comparativos sem significância estatística. Quando avaliamos indivíduos com periodontite, uma forma mais grave de apresentação da DP, verificamos que a frequência absoluta nos casos foi de dezenove (32,8%) indivíduos afetados, enquanto nos controles foi de cinco (8,8%) indivíduos afetados, RC = 5,1 (1,7-14,8); $P = 0,003$ (tab. 3).

Quando da análise multivariada, observamos que a DP perde seu poder de associação com as SCA, apresentando uma RC de 1,8 (IC 95% 0,7-4,7); $P = 0,24$. Contudo, o subgrupo de indivíduos com periodontite apresentou diferença estatisticamente significativa, comparada ao grupo de indivíduos sem essa manifestação de DP, quanto à ocorrência de SCA, com uma RC de 4,5 (IC 95% = 1,3-15,6); $P = 0,019$, conforme podemos observar na tabela 4.

Discussão

As doenças cardiovasculares assumem importante papel clínico e epidemiológico, encontrando-se entre as principais causas de morte em nosso país¹⁻³. Vários estudos prévios definiram fatores de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica e consequentemente de DAC, tais como dislipidemia, HAS, DM e tabagismo^{10,13,29-35}. Evidências sugerem que a disfunção endotelial por presença de marcadores inflamatórios^{17,18} e possivelmente sorológicos^{24,25}, associada a fatores de risco cardiovasculares consagrados como os supracitados¹³⁻¹⁶, possam constituir-se como evento inicial comum, resultando em incremento da resposta inflamatória sistêmica^{36,37}, contribuindo para o processo aterosclerótico e desencadeamento de eventos isquêmicos agudos¹³⁻¹⁶.

Estudo realizado por Emingil e cols.²² sugere que a presença de DP induziria uma resposta inflamatória sistêmica, resultando em níveis séricos elevados de marcadores inflamatórios como o TNF- α , as interleucinas e a PCR, creditando a esses a possibilidade de instabilização de lesões ateroscleróticas e eventos ateroscleróticos^{17,18}. Entretanto, são limitadas e discutíveis as evidências que relacionam de maneira conclusiva esses fenômenos^{25,26}.

Há que considerar que tanto a DAC quanto a DP são doenças multifatoriais, sendo a análise detalhada dos resultados obtidos, considerando a prevalência de outros fatores de riscos nos grupos SCA e controle, importantes de serem consideradas. Estudos publicados demonstram que aproximadamente 70% dos pacientes com SCA fatais e não-fatais são tabagistas^{22,38}. Em nosso estudo, a prevalência de tabagistas no grupo SCA foi de 37,9%. Esse achado está possivelmente relacionado ao tamanho de nossa amostra. Acreditamos que com um maior número de indivíduos analisados, a presença dessa variável fosse mais próxima desses estudos publicados. Porém, o fato de essa variável ser também um importante fator de risco para o desenvolvimento das DP, e de não haver diferença estatisticamente significativa quanto à sua presença nos dois grupos, reduziu ou eliminou o viés de confusão para a análise.

Quanto à presença de DM, sua associação com doença aterosclerótica e SCA está bem estabelecida³⁸. Quanto à sua associação com DP, Emrich e cols.³⁹ encontraram uma associação positiva entre perda óssea periodontal (periodontite) e DM tipo 2, com RC igual a 3,43 (IC 95%; 2,28-5,16). Seppälä e cols.³⁶ sugerem maior perda óssea periodontal em indivíduos com DM tipo 1 não-controlados, comparados com indivíduos com DM tipo 1 controlados, sugerindo também associação entre esse tipo de DM e DP. Em nossa amostra não houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença de DM nos dois grupos, sendo possivelmente eliminado o fator de confusão para essa variável.

Observamos uma diferença estatisticamente significativa quanto à média de idade entre os grupos, em que o grupo controle apresentou uma média de idade superior, assim como um maior número de indivíduos com mais de sessenta anos. Sabemos que o fator idade também é responsável por incremento de risco cardiovascular, e esse achado pode ter diminuído a significância e a magnitude de nossos resultados.

Artigo Original

Variáveis	SCA n=57	Controle n=57	RC (IC 95%)	p
Dados demográficos				
Idade média - anos	59,3	70		<0,001
Sexo masculino - N(%)	32 (55,2)	32 (56,1)		0,53
Fatores de risco para SCA - N(%)				
HAS	45 (77,6)	34 (59,6)	2,34 (1,04-5,28)	0,037
Diabete melito	10 (17,5)	18 (31,0)	2,11 (0,870-5,90)	0,142
Dislipidemia	38 (65,5)	25 (43,9)	2,43 (1,15-5,16)	0,032
História familiar	24 (41,4)	9 (15,8)	3,77 (1,56-9,10)	0,002
Obesidade	14 (24,1)	23 (40,4)	0,47 (0,21-1,05)	0,097
Tabagismo	22 (37,9)	18 (31,6)	1,32 (0,61-2,86)	0,604

N = tamanho da amostra; P = nível de significância obtido pela análise univariada do Qui-quadrado; RC = razão de chance; IC 95% = intervalo de confiança a 95%; SCA = síndrome coronariana aguda; HAS = hipertensão arterial sistêmica. Foi considerado significativo P < 0,05.

Tabela 1 - Características gerais do grupo com SCA e grupo controle quanto à presença de fatores de risco cardiovascular

Variável	SCA n(%)	Controle n(%)	RC	p
Doença periodontal	26 (44,8)	15 (26,6)	2,3 (1,0-5,0)	0,04

N = tamanho da amostra; P = nível de significância obtido pela análise univariada do Qui-quadrado; RC = razão de chance; IC 95% = intervalo de confiança a 95%. Foi considerado significativo P < 0,05

Tabela 2 - Presença de DP em pacientes com SCA comparada ao grupo controle

Variável	SCA n(%)	Controle n(%)	RC	p
Periodontite	19 (32,8)	05 (8,8)	5,1 (1,7 - 14,8)	0,003

N = tamanho da amostra; P = nível de significância obtido pela análise univariada do Qui-quadrado; RC = razão de chance; IC 95% = intervalo de confiança a 95%. Foi considerado significativo P < 0,05

Tabela 3 - Presença de periodontite nos grupos SCA comparada ao grupo controle

Condição	Análise não-ajustada			Análise ajustada*		
	RC	IC 95%	p	RC	IC 95%	p
Doença periodontal	2,3	1,0 a 5,0	0,06	1,8	0,7 a 4,7	0,24
Periodontite	5,1	1,7 a 14,8	0,003	4,5	1,3 a 15,6	0,019

*Odds ratios obtidos em modelo de regressão logística incluindo os termos idade (acima de 60 anos versus abaixo de 60 anos), DM, tabagismo (presente versus ausente) e sexo; n = 115 (58 casos e 57 controles); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; P: significância estatística.

Tabela 4 - RC para SCA de acordo com a presença de DP ou periodontite

Desde os primeiros trabalhos publicados, que objetivaram associar doenças periodontais e doenças cardiovasculares, observamos que poucos estudos buscaram avaliar a associação entre DP e SCA^{23,39}, alguns trabalhos publicados procuraram estabelecer associação apenas entre DP e IAM^{33,35}.

Hujoel e cols.²⁵ publicaram uma coorte prospectiva com 8.032 pacientes com avaliação médica e periodontal, acompanhando-os por aproximadamente dez anos. Os pacientes foram divididos em três grupos, sendo 1.859 indivíduos com periodontite, 2.421 com gengivite e 3.752

considerados saudáveis. Os desfechos avaliados foram morte por causa coronariana, internação por SCA ou necessidade de revascularização miocárdica nesse período. Após ajuste para fatores de risco cardiovascular, observou-se não haver associação entre gengivite e DAC, RC de 1,05 (IC 95%; 0,88-1,26) e entre periodontite e DAC, RC de 1,14 (IC 95%; 0,96-1,36).

Estudo de Lopez e cols.³⁷ avaliou a associação entre os parâmetros de DP e SCA em pacientes entre trinta e cinquenta anos de idade. Os casos foram pacientes internados com

SCA e os controles pacientes internados para cirurgia eletiva. De um total de 86 pacientes, apenas 61 foram analisados. Após regressão logística, os autores puderam observar que a associação entre a gravidade da DP, caracterizada também pela perda do nível clínico de inserção e SCA, mostrou uma RC de 3,17 (IC 95% = 1,31-7,65), a associação entre profundidade de sondagem clínica e SCA apresentou uma RC de 8,64 (IC 95% = 1,22-61,20), enquanto o número de dentes perdidos não apresentou associação com a ocorrência de SCA. Tais resultados identificam uma associação entre gravidade da DP e ocorrência de SCA. Em nosso estudo, a associação entre DP e SCA, através da análise multivariada, mostrou uma RC de 1,8 (IC 95%, 0,7-4,7; P = 0,24), não havendo diferença significativa, resultado concordante com os encontrados no estudo de Hujuel e cols.²⁵. Contudo, pudemos observar associação independente, através da análise multivariada, entre periodontite, forma mais severa de apresentação da DP e SCA, evidenciada pela RC de 4,5 (IC 95%: 1,3-15,6), o que está de acordo com os resultados do estudo de Lopez e cols.³⁷. É importante considerarmos que nosso estudo e o de Lopez estão entre os poucos que avaliaram pacientes com SCA, comparando-os com um grupo controle, quanto à presença, ou não, de DP e periodontite. A maioria dos trabalhos da literatura analisa a relação existente entre DP e presença ou não de DAC²⁰⁻²¹.

Os resultados de nosso estudo salientam a hipótese de que processos infecciosos orais podem estar implicados nos fenômenos inflamatórios e trombóticos, e influenciar na precipitação de eventos coronarianos agudos. Tais processos estimulariam a liberação de citocinas (IL-1 beta, TNF-alfa)

em presença de LPS bacterianos. Essas substâncias agiriam sistemicamente, a partir do complexo vascular periodontal, ou seriam liberadas pelas células endoteliais coronarianas e teriam capacidade de promover agregação plaquetária e formação de trombos²¹⁻²³. Recente estudo demonstrou que a eliminação de avançada periodontite pela completa extração dentária reduz marcadores de risco inflamatórios e trombóticos, suportando a hipótese que o tratamento da doença periodontal pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares²⁷.

Entre os fatores limitantes do nosso estudo, destacamos a impossibilidade de realizar, por motivos técnicos e financeiros, determinações de marcadores inflamatórios e dosagens sorológicas de agentes infecciosos que poderiam contribuir na análise dos pacientes avaliados.

Estudos futuros, randomizados, com um maior número de pacientes e com análise simultânea de outros marcadores de risco – inflamatórios, genéticos e sorológicos –, poderão ampliar o conhecimento e contribuir para um melhor entendimento da participação de processos inflamatórios e infecciosos nos eventos aterotrombóticos, responsáveis pelos eventos isquêmicos agudos.

Baseados nos resultados obtidos em nosso trabalho, podemos concluir que não verificamos associação independente entre a DP e SCA. Houve, entretanto, associação independente entre periodontite e SCA.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

- Mansur AP, Favarato D, Souza MF, Avakian SD, Aldrighi JM, Cesar LA, et al. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 76: 497-510.
- Souza MFM, Timerman A, Serrano CV Jr, Santos RD, Mansur AP. Tendências do risco de morte por doenças circulatórias nas cinco regiões do Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 77: 562-75.
- Marcopito LF, Shirassu MM. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio e pelas demais doenças isquêmicas do coração no estado de São Paulo, 1980-1996. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75: 69-74.
- Sytkowsky PA, Kannel WB, D'agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Eng J Med.* 1990; 322: 1635-41.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 years results from 37 Who Monica Project Populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999; 353: 1547-57.
- McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, et al. Recent trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, medical care, and risk factors: the Minnesota Heart Survey Investigators. *N Eng J Med.* 1996; 334: 884-90.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Eng J Med.* 2002; 343: 530-7.
- Roger VL, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Belau PG, Kottke TE, et al. Timetrends in the prevalence of atherosclerosis: a population-based autopsy study. *Am J Med.* 2001; 110: 267-73.
- Ministério da Saúde. Datasus. [citado em 2003 jan 19]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>.
- Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ecg abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. The pooling project reserch group. *J Chronic Dis.* 1978; 31: 201-306.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993; 362: 801-9.
- Stern M. The recent decline in ischemic heart disease mortality. *Ann Intern Med.* 1979; 91: 630-40.
- Dzun VJ. Atherosclerosis and hypertension: mechanisms and interrelationship. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1990; 15 (Suppl 5): S59-64.
- Yusuf S, Wites J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease II: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA.* 1988; 260: 2259-63
- Simionescu M, Simionescu N. Proatherosclerotic event: pathobiochemical changes occurring in the arterial wall before monocyte migration. *FASEB J.* 1993; 7: 1359-66.
- Metha J. Endothelium, coronary vasodilatation, and organic nitrates. *Am Heart J.* 1995; 129: 382-90.
- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelium cell activation. Part 1. *Circulation.* 2003; 108: 1917-23.
- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelium activation. Part 2. *Circulation.* 2003; 108: 2041-8.
- Mackenzie RS; Millard HD. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc.* 1963; 66: 192-8.

Artigo Original

20. Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989; 298: 779-82.
21. Beck JD. Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: Ellen RP (ed.). *Periodontal care in older adults*. Toronto: Canadian Scholars Press Inc.; 1992. p. 9-35.
22. Emingil G, Buduweli E, Aliyeu A. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol*. 2000; 71: 1882-6.
23. Muhlestein JB, Anderson JL. Infections serology and atherosclerosis: how burdensome is the risk? *Circulation*. 2003; 107: 220-2.
24. Smieja M, Gnarp J, Lonn E, Gnarp H, Olsson G, Yi O. Multiple infectious and subsequent cardiovascular events in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation*. 2003; 107: 251-7.
25. Hujuel PP, Draugholt M, Spiekerman C. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA*. 2000; 284: 1406-10.
26. Hung HC, Willett W, Joshupura KJ, Merchant A, Rosner BA, Ascherio A. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003; 107: 1152-7.
27. Taylor BA, Tofler GH, Carey HMR, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res*. 2006; 85: 74-8.
28. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with unstable angina). *Circulation*. 2000; 102: 1193-209.
29. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbot RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986; 256: 2835-8.
30. Stampfer M, Sacks F, Salvini S, Willett W, Hennekens C. A prospective study of cholesterol, apo lipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1991; 325: 373-81.
31. Holme I. Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomized trials: use of meta-analysis. *Br Heart J*. 1993; 69: S42-S47.
32. Cobbe S, Shepherd J. Cholesterol reduction prevention of coronary heart disease: therapeutic rationale and guidelines. The British Hyperlipidemia Association. *Br Heart J*. 1993; 69: S63-69.
33. McGill H. The relationship of dietary cholesterol concentration and atherosclerosis in man. *Am J Clin Nutr*. 1979; 32(12 Suppl): 2664-702.
34. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*. 1988; 260: 2259-63.
35. Garcia M, Macnamara P, Gordon T, Kannel W. Sixteen year follow up study. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes*. 1976; 23: 105-11.
36. Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal between clinical periodontal status on insulin dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1993; 21: 161-5.
37. Lopez R, Oyarzun M, Naranjo C, Cumsille F, Ortiz M, Baelum V. Coronary heart disease and periodontitis – a case control study in Chilean adults. *J Clin Periodontol*. 2002; 29: 468-73.
38. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *AHA Medical / Scientific Statement*. *Circulation*. 1992; 86: 1664-9.
39. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991; 62: 123-30.