

**Sandra Maria Costa dos Santos Bezerra**

**Associação entre Doença Periodontal e Proteína C-Reativa:  
Revisão de Literatura**

Brasília  
2016



**Sandra Maria Costa dos Santos Bezerra**

**Associação entre Doença Periodontal e Proteína C-Reativa:  
Revisão de Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Valéria Martins de Araújo Carneiro

Brasília  
2016



Dedico este trabalho à minha família e a todas as pessoas que  
fizeram parte da minha caminhada.



## AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me dado a oportunidade de estudar na UnB e iluminado meu caminho durante o curso de Odontologia.

À minha família, pelo incentivo desde o primeiro momento, por sempre acreditar em mim e me apoiar em qualquer decisão, por me ouvir e me aconselhar quando duvidei de mim mesmo.

Ao meu esposo, Hebert, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades, por sua capacidade de acreditar e investir em mim, também à minha filha Samarah que é tudo na minha vida.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e apoio constante.

A todos os meus professores que contribuíram para a minha formação acadêmica, em especial a minha professora orientadora Valéria que teve paciência e que me ajudou bastante a concluir este trabalho.

E aos pacientes, que de alguma forma estiveram próximo a mim, fazendo da Odontologia valer cada vez mais.



## EPÍGRAFE

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos  
fiéis a nós mesmos.”

Friedrich Nietzsche



## RESUMO

BEZERRA, Sandra Maria Costa dos Santos. Associação entre Doença Periodontal e Proteína C-Reativa 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

As doenças periodontais (DP) representam a manifestação patológica da resposta imunoinflamatória do hospedeiro frente ao desafio microbiano na interface dentogengival. Diferenças individuais de resposta podem ser explicadas por conjunção de fatores, que conferem às mesmas uma natureza complexa. Dentre esses fatores, destacam-se susceptibilidade, atribuída principalmente a polimorfismos genéticos, fatores ambientais e virulência bacteriana. Dados disponíveis na literatura indicam que as DP podem conferir risco moderado para o desenvolvimento da aterosclerose e que indivíduos com periodontite grave apresentaram razões de chances aumentadas para eventos cardiovasculares. Para realização deste trabalho foi feita uma seleção de artigos na base de dados Pubmed, com as seguintes associações de palavras-chave: periodontal disease; C-reactive protein; cardiovascular disease. Foram avaliados artigos científicos escritos em inglês, publicados entre 2000 e 2016, cujo resultado do estudo demonstrou que a proteína C-reativa (PCR) é um importante biomarcador inespecífico da inflamação, pois os seus níveis predizem o risco de doença cardiovascular (DCV). Conclui-se que existe uma possível relação da DP com níveis aumentados de PCR. A quantificação de PCR no soro pode contribuir para triagem de doenças sistêmicas e para o monitoramento da resposta ao tratamento de infecções e inflamações com repercussões sistêmicas adversas.



## ABSTRACT

BEZERRA, Sandra Maria Costa dos Santos. Association Between Periodontal and C-Reactive Protein - Literature review. 2016. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Periodontal disease (PD) are the pathological manifestation of immunoinflammatory response of the host against the microbial challenge in dentogingival interface. Individual response differences can be explained by combination of factors, which give the same a complex nature. Among these factors are the following susceptibility, mainly attributed to genetic polymorphisms, environmental factors and virulence. Data available in the literature indicate that DP can impart moderate risk for the development of atherosclerosis and that individuals with severe periodontitis showed increased odds ratios for cardiovascular events. To carry out this work, a selection of articles in Pubmed database with the following key word associations: Periodontal disease; C-reactive protein; Cardiovascular disease. They were evaluated scientific articles written in English, published between 2000 and 2016, whose results of the study showed that C-reactive protein (CRP), clinically is an important non-specific biomarker of inflammation, because their levels predict the risk of cardiovascular disease (CVD). We conclude that there is a possible relationship of PD with increased CRP levels. Quantification of CRP in serum can contribute to screening systemic diseases and for monitoring the response to treatment of infections and inflammations with adverse systemic effects.



## SUMÁRIO

Artigo científico .....	17
Folha de título .....	19
Resumo .....	20
Abstract.....	22
Introdução.....	23
Material e métodos.....	24
Efeitos biológicos da periodontite na resposta inflamatória sistêmica.....	24
Relação da terapia periodontal com níveis de PCR.....	28
Discussão.....	30
Considerações finais.....	36
Referências.....	36
Anexos.....	48
Normas da revista.....	48



## ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

BEZERRA, Sandra Maria Costa dos Santos; CARNEIRO, Valéria Martins de Araújo. Associação entre Doença Periodontal e Proteína C-Reativa - Revisão de Literatura.

Apresentado sob as normas de publicação da Revista Sociedade Brasileira de Periodontologia



## FOLHA DE TÍTULO

### **Associação entre Doença Periodontal e Proteína C-Reativa: Revisão de Literatura**

### **Association Between Periodontal Disease and C-Reactive Protein: Literature Review**

Sandra Maria Costa dos Santos Bezerra<sup>1</sup>  
Valéria Martins de Araújo Carneiro<sup>2</sup>

1 Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

2 Professora Adjunto de Periodontia da Universidade de Brasília (UnB).

Correspondência: Profa. Dra. Valéria Martins de Araújo Carneiro  
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF  
E-mail: valeriamartinsc@gmail.com

## RESUMO

### **Associação entre Doença Periodontal e Proteína C-Reativa**

#### Resumo

As doenças periodontais (DP) representam a manifestação patológica da resposta imunoinflamatória do hospedeiro frente ao desafio microbiano na interface dentogengival. Diferenças individuais de resposta podem ser explicadas por conjunção de fatores, que conferem às mesmas uma natureza complexa. Dentre esses fatores, destacam-se susceptibilidade, atribuída principalmente a polimorfismos genéticos, fatores ambientais e virulência bacteriana. Dados disponíveis na literatura indicam que as DP podem conferir risco moderado para o desenvolvimento da aterosclerose e que indivíduos com periodontite grave apresentaram razões de chances aumentadas para eventos cardiovasculares. Para realização deste trabalho foi feita uma seleção de artigos na base de dados Pubmed, com as seguintes associações de palavras-chave: periodontal disease; C-reactive protein; cardiovascular disease. Foram avaliados artigos científicos escritos em inglês, publicados entre 2000 e 2016, cujo resultado do estudo demonstrou que a proteína C-reativa (PCR) é um importante biomarcador inespecífico da inflamação, pois os seus níveis predizem o risco de doença cardiovascular (DCV). Conclui-se que existe uma possível relação da DP com níveis aumentados de PCR. A quantificação de PCR no soro pode contribuir para triagem de doenças sistêmicas e para o monitoramento da resposta ao tratamento de infecções e inflamações com repercussões sistêmicas adversas.

Palavras-chave

Doença Periodontal; Proteína C-Reativa; Doença Cardiovascular

Relevância Clínica

Nos últimos anos, estudos têm estabelecido relações entre os níveis de PCR e o risco de acidentes cardiovasculares. Tem-se verificado que indivíduos com níveis de PCR elevados poderiam estar sob o risco de desenvolver doenças coronarianas. Além disso, recentes estudos apontam um aumento dos níveis de PCR principalmente nos casos de periodontite grave. O presente trabalho tem por objetivo revisar qual o papel da proteína C-reativa na relação entre a periodontite e as doenças cardiovasculares.

## ABSTRACT

### Association Between Periodontal and C-Reactive Protein: Literature Review

#### Abstract

Periodontal disease (PD) are the pathological manifestation of immunoinflammatory response of the host against the microbial challenge in dentogingival interface. Individual response differences can be explained by combination of factors, which give the same a complex nature. Among these factors are the following susceptibility, mainly attributed to genetic polymorphisms, environmental factors and virulence. Data available in the literature indicate that DP can impart moderate risk for the development of atherosclerosis and that individuals with severe periodontitis showed increased odds ratios for cardiovascular events. To carry out this work, a selection of articles in Pubmed database with the following word-key associations: Periodontal disease; C-reactive protein; Cardiovascular disease. They were evaluated scientific articles written in English, published between 2000 and 2016, whose results of the study showed that C-reactive protein (CRP), clinically is an important non-specific biomarker of inflammation, because their levels predict the risk of cardiovascular disease (CVD). We conclude that there is a possible relationship of PD with increased CRP levels. Quantification of CRP in serum can contribute to screening systemic diseases and for monitoring the response to treatment of infections and inflammations with adverse systemic effects.

#### Keywords

Periodontal disease; C-reactive protein; Cardiovascular disease.

## INTRODUÇÃO

As doenças periodontais (DP) representam a manifestação patológica da resposta imunoinflamatória do hospedeiro frente ao desafio microbiano na interface dentogengival (Sanz & Winkelhoff, 2011). Diferenças individuais de resposta podem ser explicadas por conjunção de fatores, que conferem às mesmas uma natureza complexa. Dentre esses fatores, destacam-se susceptibilidade, atribuída principalmente a polimorfismos genéticos, fatores ambientais e virulência bacteriana. Quando subseqüentes alterações na homeostasia dos tecidos periodontais acarretam perda gradual dos tecidos de suporte, incluindo reabsorção óssea, observa-se um quadro de periodontite, diferentemente da gengivite, que se limita aos tecidos periodontais de proteção (Kornman, 2008).

Mecanismos plausíveis têm sido propostos para explicar a relação entre doença periodontal e doença cardiovascular. Pacientes com doença periodontal e higiene bucal precária apresentam risco a episódios frequentes de bacteremias que aumentam com a severidade da inflamação periodontal (Chapple IL & Matthews, 2007; Noguera et al., 2001).

Constantes bacteremias, ainda que em baixo nível, e a existência de resposta inflamatória sistêmica aos patógenos têm sido sugeridas como a possível ligação entre doença periodontal e alterações sistêmicas (Noguera et al., 2001). Adicionalmente, a presença de DNA de bactérias presentes na cavidade bucal tem sido documentada em espécimes de endarterectomia ou placas ateromatosas em ambos estudos experimentais e humanos (Meng et al., 2007).

O objetivo deste trabalho foi avaliar, através de revisão de literatura, a associação entre doença periodontal e proteína C-reativa, assim como investigar a contribuição da periodontite grave nos eventos cardiovasculares. Foi avaliado também os

efeitos da terapia periodontal não cirúrgica na resposta inflamatória sistêmica, relativa ao nível sorológico da PCR.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foi feita uma seleção de artigos na base de dados eletrônica Pubmed, usando a ferramenta de busca no endereço [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), para as seguintes associações de palavras-chave: reactive protein and cardiovascular events, Serum levels of C-reactive protein and periodontal disease, effects of periodontal therapy on c-reactive protein. A busca se limitou aos artigos escritos em inglês, em um prazo compreendido nos últimos dezesseis anos. Com essas características foram selecionados 83 estudos.

## REVISÃO DE LITERATURA

### **Efeito biológico da periodontite na resposta inflamatória sistêmica.**

As doenças periodontais são caracterizadas como infecções crônicas produzidas por bactérias gram-negativas com prevalência elevada (Petersen & Ogawa, 2005). São definidas como doenças sítio-específica, que evolui sucessivamente com períodos de exacerbação e de remissão, tendo assim o favorecimento de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e seus produtos. A sua natureza é compreendida pelas características morfológicas dos tecidos afetados, isso se distingue de outras doenças infecciosas. (Lindhe et al., 2003).

A Periodontite é considerada uma doença crônica decorrente de infecção polimicrobiana que se caracteriza por perda de fibras colágenas e de inserção à superfície cementária, migração apical do epitélio juncional, formação de bolsa periodontal e reabsorção do osso alveolar. Além disso, pode comprometer parcialmente ou totalmente, a função dos tecidos periodontais, podendo resultar na perda do dente quando a doença segue em curso natural (Sanz & Winkelhoff, 2011).

Clinicamente, a periodontite é dividida em periodontite crônica (PC) e periodontite agressiva (PA), termos empregados segundo a Classificação das DP (Academia Americana de Periodontia, AAP, 1999). O diagnóstico baseia-se em dados clínicos, radiográficos e histórico do paciente, uma vez que exames laboratoriais não são essenciais para o diagnóstico diferencial. Estudos de revisão sistemática concluíram que sob o aspecto imunopatológico, não há nenhuma evidência para suportar a existência de diferença entre PC e PA (Mombelli et al., 2011).

No processo inflamatório, os componentes da resposta de fase aguda é a imunidade celular ou humoral, geralmente não específicos, como, neutrofilia, metabolismo lipídico alterado, hipoferremia, gliconeogênese, ativação das vias de complemento e coagulação, e ainda a indução de proteínas de fase aguda (Ebersole & Cappelli, 2000).

A PCR foi abordada pela primeira vez por Tillett e Francis no ano de 1930 e foi nomeada assim porque foi descoberta como uma substância no soro de pacientes com inflamação aguda que reagiram com o C- (capsular) polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae*. Desde então vem sendo utilizada na avaliação de paciente com quadros inflamatórios de qualquer natureza, resultando da resposta não específica da fase aguda da inflamação.

A produção aumentada dessa proteína no organismo pode ser relacionada à existência de processos inflamatórios,

infecções, danos teciduais e também em casos de neoplasias malignas (Yamaski et al., 2005; Pepys & Hirschfield, 2003).

Quanto a síntese extra-hepática de PCR também tem sido relatada em linfócitos do sangue periférico, macrófagos alveolares, neurônios, trato respiratório, placas ateroscleróticas, artéria coronária, rim, tecidos adiposos, células epiteliais do pulmão, células mononucleares do sangue periférico, células epiteliais da córnea, células musculares lisas e recentemente, em biópsias gengivais (Lu et al., 2010; Maekawa et al., 2011).

Para Hujoel et al., (2001) a periodontite parece constituir uma importante carga infecciosa e inflamatória, podendo aumentar a síntese hepática da PCR, que é um fator de risco reconhecido e aceito para o infarto agudo do miocárdio. A infecção periodontal pode contribuir diretamente para a patogênese da aterosclerose por oferecer, com a presença de lipopolissacarídeos e liberação de citocinas inflamatórias, desafios vasculares sistêmicos repetidos (Hujoel et al., 2001).

Autores sugeriram que o aumento da PCR seja, provavelmente, uma consequência de produtos bacterianos no interior do fígado e da síntese hepática dos reagentes da fase aguda. Depois do desafio hepático frente aos agentes infecciosos, as interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6) e o fator necrosante tumoral (TNF- $\alpha$ ) são os principais mediadores inflamatórios que provocam a síntese da PCR pelas células do fígado. Nos seres humanos, a PCR é a principal proteína de fase aguda (Hujoel et al., 2001).

O papel potencial da PCR na patogênese cardiovascular não é totalmente compreendido, porém alguns autores sugerem que a PCR pode danificar diretamente vasos sanguíneos via ativação da cascata do complemento e pode acentuar diretamente a formação de lesão ateromatosa (ateroma) (Offenbacher et al., 2005; Ridker et al., 2001).

No entanto, a relação precisa entre a associação de PCR e risco cardiovascular continua sendo uma área de

investigação contínua. Infecções bacterianas crônicas, como a periodontite, são um dos fatores de risco estabelecidos para nível de PCR moderadamente elevado. A DP leva à liberação de biomarcadores, como a PCR, que aumentam o risco de DCV (doença cardiovascular). A profundidade de sondagem, perda de inserção grave, microbiota subgengival e perda óssea estão associadas com nível sérico desta proteína (Slade et al., 2000).

Estudos revelaram que a extensão do aumento nos níveis de PCR em pacientes com periodontite depende da gravidade da doença, após o ajuste para a idade, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), uso de estatina, terapias de reposição hormonal, consumo de álcool, que são determinantes reconhecidos dos níveis “fisiológicos” de PCR (D’Aiuto et al., 2004; D’Aiuto et al., 2004).

Noack et al., (2001) relataram que, indivíduos com perda de inserção maior que 3 mm e com uma elevada porcentagem de sítios com profundidade de sondagem maior que 5 mm apresentaram uma correlação positiva com a PCR.

Quando o nível de PCR encontra-se inferior a 1,0 mg/L, o indivíduo apresenta baixo risco para o desenvolvimento de DCV. Se o nível de PCR encontra-se entre 1,0 e 3,0 mg/L o indivíduo apresenta risco médio e se o nível encontra-se superior à 3,0 mg/L o indivíduo apresenta alto risco (Goldie, 2004; Pearson et al., 2003).

A PCR pode ser empregada como auxílio no diagnóstico, controle terapêutico e acompanhamento de diversas alterações sistêmicas, uma vez que é um sensível e precoce indicador de processos inflamatórios resultantes de infecções, carcinomas, necrose tecidual e cirurgias (Soares & David, 2002).

Janket et al., (2003) referiram numa importante meta-análise a relação entre doença cardíaca coronária (DCC), acidente vascular cerebral (AVC) e periodontite. Segundo os autores, encontraram que há um risco respectivo de 1,2, o que constitui haver o risco aumentado em 20% de se contrair

doenças coronárias quando a periodontite está presente. Além disso, quanto a isquemia vascular cerebral, foi encontrado um risco relativo aumentado de 40% de se ter um evento isquêmico cerebral, por exemplo, AVC, quando a periodontite está presente.

Para Scannapieco (2003), a DP pode estar discretamente integrada com a aterosclerose, infarto do miocárdio (IM) e DCV. Entretanto, para outros pesquisadores, ainda não está totalmente claro se a PCR está causalmente relacionada a desfechos cardiovasculares ou esta se distingue apenas como consequência dos mesmos ou como marcador de outras causas (Ioannidou et al., 2006; Scirica & Morrow, 2006).

## **Relação da terapia periodondontal com os níveis de PCR**

Evidências confirmam que a periodontite leva a um quadro infeccioso capaz de aumentar a síntese hepática da PCR, comprovando uma relevante contribuição da terapia periodontal. Além disso, o tratamento periodontal proporciona uma eficácia sobre a resolução da inflamação e cura dos tecidos periodontais, que envolve a modificação da microbiota, com recolonização de bactérias comensais e restabelecimento da homeostasia.

Dados na literatura indicam que a terapia periodontal reduz os níveis de inflamação sistêmica e propicia efeitos benéficos sobre marcadores subclínicos da aterosclerose, apesar de sutis diferenças entre as respostas.

Uma única característica do biofilme da cavidade bucal, especialmente do biofilme subgengival é sua estreita proximidade a tecidos altamente vascularizados. Quando ocorre o rompimento da integridade natural do epitélio subgengival, sendo sua espessura no máximo dez camadas, isso pode levar a bacteremia (Parahitiyawa et al., 2009). A bacteremia tem sido descrita pela instrumentação ocasionada durante o procedimento

de raspagem subgingival, com isso provoca uma resposta que dura cerca de uma semana (D'Aiuto et al., 2004).

Marcaccini et al., (2009), observaram que após três meses de terapia em 25 indivíduos não fumantes com DP obtiveram uma redução significativa de IL-6 e de concentrações de PCR (PCR Ultrasensível PCR-us) realizado pelo ensaio de alta sensibilidade para medir os níveis circulantes no soro. Entretanto, outros trabalhos obtiveram resultado na redução dos níveis de PCR somente seis meses após o final da terapia. Então, para um modelo diversificado, os níveis séricos de PCR foram significativamente associados a finalização do tratamento periodontal, após correção para potenciais covariáveis (idade, IMC, gênero, tabagismo) e polimorfismo na IL-6 e IL-1A (Gupta et al., 2015). Em dada revisão sistemática e meta-análise, os autores demonstraram que os efeitos da terapia periodontal sobre os níveis de PCR influenciaram no tratamento, e ainda observaram níveis mais baixos de PCR após terapia periodontal com uma diferença média de redução de 0,50 mg/L (95% CI 0,08-0,93) ( $p = 0,02$ ) (Paraskevas et al., 2008). Apesar disso, afirmaram que existe uma evidência de estudos de caso controle que indicam um aumento da PCR plasmática na periodontite em relação aos controles. Porém, existe evidência modesta sobre o efeito da terapia periodontal na diminuição dos níveis de PCR.

Alguns autores reportaram que, não foi encontrado nenhum efeito da terapia periodontal sobre os níveis de mediadores inflamatórios. Apesar dos declínios nos níveis médios de PCR após o tratamento periodontal, os mesmos foram bastante modestos e não obtiveram mudanças na extratificação do risco para DCV (Ioannidou et al., 2006; Paraskevas et al., 2008).

Mattila et al.,(2002); Nakajima, et al., (2010) destacaram que maiores reduções nos níveis de PCR pós terapia periodontal foram observados em indivíduos que apresentaram níveis mais elevados no momento da análise.

Ainda sobre os níveis de PCR e TNF- $\alpha$ , D'Aiuto et al., (2006) encontraram resultados adicionais à terapia mecânica básica, quando empregaram raspagem e alisamento radicular subgingival em única sessão, associado com aparelho piezocerâmico e uso local complementar de minociclina.

A terapia não cirúrgica pode contribuir na diminuição dos níveis de PCR entre os pacientes saudáveis com DP, isso implica sistemicamente com níveis de PCR inicialmente inferior a 3mg/dL (Kamil et al., 2011). Os efeitos do tratamento periodontal a longo prazo sobre os níveis de PCR ainda são pouco conhecidos (Teles & Wang, 2011; Gupta et al., 2015).

## DISCUSSÃO

O termo periodontite reúne, genericamente, formas crônicas de DP, que resultam de uma infecção polimicrobiana e se caracterizam por perda de fibras colágenas e de inserção à superfície cementária, migração apical do epitélio juncional, formação de bolsa periodontal profunda e reabsorção do osso alveolar. Tais danos comprometem, parcial ou totalmente a função dos tecidos periodontais e podem resultar na perda do dente quando a doença segue curso natural (Sanz & Winkelhoff, 2011). Na periodontite, o epitélio da bolsa periodontal é caracteristicamente fino e ulcerado e, por isto, frequentemente se abre, permitindo o acesso das bactérias ao tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. Portanto, ambos, o acesso de microrganismos à corrente sanguínea e a instalação de uma inflamação crônica com área e intensidade suficientes para suscitar significativa resposta do hospedeiro fornecem a base para o estudo da inter-relação entre DP e aterosclerose (Parahitiyawa et al., 2009).

Aas et al., (2005) relataram que mais de 700 espécies bacterianas podem ocupar as bolsas periodontais e a combinação de uma microbiota aeróbia e anaeróbia é tipicamente vista na infecção. Substancial destruição tecidual em pacientes com periodontite grave caracteriza-se, em muitos casos, pela presença de bolsas periodontais profundas ao redor de muitos ou de todos os dentes. Adicionalmente, a invasão e multiplicação de microrganismos patogênicos em uma parte do corpo ou tecido, como ocorre na periodontite, podem produzir aos tecidos subsequentes prejuízo e progressão de outras doenças por meio de uma variedade de mecanismos celulares ou tóxicos (Sanz & Winkelhoff, 2011; Taba et al., 2005).

Evidências, desde o início da década de 1990, apontam a DP como um fator de risco para condições sistêmicas, como DCV, desfechos adversos da gravidez, diabetes e doença pulmonar (Williams & Offenbacher, 2000).

Infecções bacterianas crônicas, como a periodontite, são um dos fatores de risco estabelecidos para nível de PCR moderadamente elevado (Slade et al., 2000). Indivíduos com saúde sistêmica e com periodontite, em especial, formas graves, mostram níveis sistêmicos elevados de IL-6 por D'Aiuto et al.,(2004), uma citocina pró-inflamatória e grande indutora da reação de fase aguda e PCR por Noack et al., (2001), além de dislipidemia por Liu et al., (2010), leucocitose moderada e hiperfibrinogenaemia (D'Aiuto et al., 2004).

Os níveis de PCR fornecem informações úteis para o diagnóstico, monitoramento e tratamento do processo inflamatório e doenças associadas. Esses níveis aumentam no soro ou plasma dentro de 24 a 48 horas após o dano tecidual agudo, atingem um pico durante a fase aguda (tão alto como mil vezes mais) e diminuem em poucos dias com a resolução da inflamação ou trauma à longa meia vida plasmática (12 a 19 horas) (Guo et al., 2011).

Um dado a ser considerado é que até 50% dos indivíduos que desenvolvem episódios tromboembólicos não tiveram um dos fatores de risco conhecidos para esta condição sistêmica. Por isso, estudos que associam doenças inflamatórias crônicas, como a periodontite, com elevado risco para vasculopatia têm aberto caminhos importantes e inéditos na patogênese da aterosclerose, levando a novos tipos potenciais de intervenções preventivas (Loos, 2006).

O tratamento da DP tem mostrado reduzir a inflamação sistêmica, tanto em pacientes com saúde sistêmica, como em pacientes com história de eventos cardiovasculares, Fadl et al., (2011) com uma variação entre indivíduos (D'Aiuto et al., 2004). Estes achados sugerem que citocinas inflamatórias induzidas pela periodontite podem mediar a ligação com a DCV. Portanto, existe, atualmente, um conjunto de evidências que indicam que a inflamação sistêmica está presente em pacientes com DP.

Os estudos de intervenção randomizados realizados até o ano de 2006, com o objetivo de reduzir os níveis de PCR por meio da terapia periodontal não cirúrgica, não suportaram a hipótese que a infecção periodontal poderia ter efeito sobre os níveis de PCR (Ioannidou et al., 2006). No entanto, em 2010, uma revisão sistemática/meta-análise, Foz et al., (2010) descreveram que o efeito global da terapia periodontal foi associado com redução de 0,5 mg/ml ( $p = 0,005$ ) nos níveis de PCR, dando suporte à hipótese de uma associação entre periodontite e inflamação sistêmica. Recentemente, outra revisão sistemática/meta-análise relatou uma redução de 0,231 ( $p = 0,000$ ) nos níveis médios de PCR, após o tratamento periodontal não cirúrgico (Freitas et al., 2012). No entanto, os autores concluíram que ainda são necessárias investigações complementares sobre o possível impacto da periodontite na DCV ou mesmo se há uma relação causal entre a periodontite e DCV.

Evidência convincente sobre os efeitos cardioprotetores da terapia periodontal foi reportada por Tonetti et al., (2007) ao observarem que a melhora significativa na função endotelial foi linearmente associada com redução das lesões periodontais e redução de sangramento à sondagem. Conclui-se que a terapia periodontal pode resultar em uma diminuição do risco para DCC em pacientes tratados com ou sem DCC (Bokhari et al., 2009).

Ainda como efeito da terapia periodontal, a espessura da íntima média carotídea, um parâmetro anatômico diretamente responsável pela aterosclerose, apresentou significativa diminuição de espessura, mediante redução da carga bacteriana bucal (Piconi et al., 2009). No entanto, alguns autores (Ioannidou et al., 2006; Paraskevas et al., 2008) reportaram que, embora os declínios nos níveis médios de PCR após o tratamento periodontal tenham sido estatisticamente significativos, os mesmos foram bastante modestos e não resultaram em mudanças na estratificação do risco para a DCV.

Somados a estes achados, há estudos que não observaram mudanças significativas nos níveis de PCR após terapia periodontal. Entre estes estudos, Ide et al., (2004), quanto aos níveis de PCR e IL-6 seis semanas pós-tratamento periodontal; Yamazaki et al., (2005), em relação aos níveis de IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR três meses pós-conclusão da terapia periodontal e Ushida et al., (2008), quanto aos níveis de PCR pós-tratamento.

Maiores reduções nos níveis de PCR pós-terapia periodontal foram observadas em indivíduos que apresentavam níveis mais elevados no momento basal (Nakajima et al., 2010). O mesmo foi mencionado na revisão sistemática e meta-análise realizadas por Ioannidou et al., (2006), quanto à média dos níveis de PCR no pré-tratamento (2,06 mg/L; amplitude =0,32 a 4,33 mg/L). Em todos os estudos, a proteína não se mostrou muito elevada e, portanto, não foi razoavelmente conducente a uma grande melhoria com o tratamento. No entanto, sabe-se que a terapia periodontal não cirúrgica pode diminuir os níveis de PCR

entre pacientes saudáveis sistemicamente, com níveis de PCR inicialmente inferiores a 3 mg/dL (Kamil et al., 2011).

A maioria dos estudos intervencionais sugere que a terapia periodontal diminui os níveis de PCR no soro (Nakajima et al., 2010; Kamil et al., 2011). Também, uma diminuição significativa na PCR foi documentada após extrações dentárias (Taylor et al., 2006; Rahman et al., 2005).

Em uma meta-análise sobre PCR e periodontite, um efeito modesto da terapia periodontal não cirúrgica na redução sobre o nível circulante de PCR foi observado (redução nos níveis médios de PCR de 0,231 [ $p=0,000$ ]) (Freitas et al., 2012).

Alguns outros estudos não encontraram redução significativa na PCR sérica após o tratamento periodontal não cirúrgico, apesar da melhoria observada nos parâmetros clínicos da DP (Ushida et al., 2008; Offenbacher et al., 2009). Uma explicação possível para tais resultados, dada por Ide et al., (2003), sugeriu que o efeito negativo observado poderia ser devido ao tempo de acompanhamento limitado (apenas três meses) à população selecionada. Os níveis basais da DP e correspondente redução na "carga" infecciosa e inflamatória podem também não ter sido suficientes para resultar em alterações significativas nas moléculas circulantes. De acordo com os autores, outra explicação alternativa seria que os níveis circulantes de PCR e citocinas são induzidos não exclusivamente por doenças periodontais. Outras doenças em curso, possivelmente ocultas, como doenças ateroscleróticas poderiam ter elevado os níveis da proteína e teriam impedido que os benefícios obtidos com a terapia periodontal influenciassem os níveis circulantes destas citocinas. Além disso, não foram avaliados os efeitos da obesidade, hipertensão, educação e colesterol.

O fato dos autores acima não terem estudado o mesmo tipo ou gravidade de doenças periodontais foi apontado por Foz et al., (2010) como outra possível justificativa para os resultados

contraditórios reportados, além do tempo de acompanhamento e metodologia proposta (por exemplo o ensaio utilizado para detecção de PCR-us) por cada estudo.

Deve-se considerar que a interpretação dos resultados dos estudos se torna difícil devido a algumas diferenças metodológicas entre os mesmos. Amostras de pequeno tamanho, populações de estudo não comparáveis, quanto à idade, etnia, localização geográfica, diferentes medidas e definições de periodontite são aspectos que dificultam a comparação entre os resultados. Da mesma forma, os parâmetros utilizados para avaliar o efeito do tratamento periodontal e a melhoria nos níveis circulantes de PCR divergem entre os estudos.

Diferentes aspectos relativos à complexidade da microbiota periodontal, bem como fatores de risco comuns à DP e à aterosclerose, como idade, adiposidade, fumo e resistência à insulina dificultam averiguar a associação entre as duas doenças. São necessários estudos longitudinais com tamanho da amostra, de forma que as várias covariáveis sejam compensadas, bem como a inclusão de diferentes modalidades de tratamento para testar o impacto da infecção periodontal na inflamação sistêmica.

A análise de estudos epidemiológicos intervencionais sugere que a terapia periodontal reduz os níveis de inflamação sistêmica e propicia efeitos benéficos sobre marcadores subclínicos da aterosclerose, apesar de substancial heterogeneidade entre as respostas. No entanto, os dados disponíveis até o momento não sugerem que a prevenção ou melhora da infecção periodontal resulta em menor incidência de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares. Investigações futuras poderão identificar vias que levam à aterogênese mediada pela periodontite ou resultados na redução do risco à aterosclerose induzida por tratamento periodontal. Os achados de tais pesquisas deverão conduzir o desenho de ensaios clínicos que permitam determinar se as intervenções periodontais

têm um papel primário ou secundário na prevenção da DCV (Kebuschull et al., 2010).

Estudos adicionais poderão atestar a causalidade entre a DP e a DCV e determinar se após o tratamento da DP haverá modificação da incidência de DCV (Offenbacher & Beck, 2005; Aarabi et al., 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A periodontite pode aumentar a síntese hepática da PCR, isso comprova um fator relevante para a contribuição da terapia periodontal. No entanto, os autores concluíram que ainda são necessárias investigações complementares sobre o possível impacto da periodontite na DCV ou mesmo se há uma relação causal entre a periodontite e DCV. Estudos intervencionais longitudinais compreendendo maior número de indivíduos e melhor protocolo de tratamento, incluindo efetiva cura dos tecidos periodontais, permitirão averiguar se a terapia periodontal tem um papel primário ou secundário na prevenção de DCV.

## REFERÊNCIAS

1. Sanz M, Winkelhoff AJV. Periodontal infections: understanding the complexity– Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. J Clin Periodontol 2011; 38 (Suppl. 11):3-6.
2. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. J Periodontol. 2008; 79: 1560-68.

3. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000. 2007;43:160-232.
4. Noguera A, Batle S, Miralles C. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56:432-437.
5. Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao y. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2007;43:133-159. 11-Hodge P, Michalowicz B. Genetic predidposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol* 2000. 2001;26:113-134.
6. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J Periodontol* 2005 Dec; 76(12):2187-93.
7. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 4th edition. Copenhagen: Blakwell Munksgaard; 2003.
8. Sanz M, Winkelhoff AJV. Periodontal infections: understanding the complexity– Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11):3-6.
9. Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl 3):10-21.
10. Ebersole J, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000 2000; 23:19-49.

11. Yamazaki, K.; Honda, T.; Oda, T.; Ueki-maruyama, K.; Nakajima, T.; Yoshie, H.; Seymour, G.J. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodont Res* 2005;40:53-58.
12. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111:1805-1812.
13. Lu Q, Jin L. Human gingiva is another site of C-reactive protein formation. *J Clin Periodontol* 2010; 37:789-796.
14. Maekawa T, Tabeta K, Kajita-Okui K, Nakajima T, Yamazaki K. Increased expression of C-reactive protein gene in inflamed gingival tissues could be derived from endothelial cells stimulated with interleukin-6. *Arch Oral Biol* 2011; 56:312-318.
15. Hujoel PP, White BA, García RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontol Res* 2001; 36(1):48-55.
16. Offenbacher S, Elter JR, Lin D, Beck JD. Evidence for periodontitis as a tertiary vascular infection. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7(2):39-48. .
17. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(A), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481-2485.
18. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79:49-57.

19. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res* 2004; 39:236-241.
20. D'Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? A pilot intervention study. *J Clin Periodontol* 2004; 31:402-411.
21. Noack B, Genco RJ, Trevisan M. Periodontal Infections Contribute to Elevated Systemic C-Reactive Protein Level. *J Periodont* 2001;72:1221- 1227.
22. Goldie MP. C-reactive protein, cardiovascular disease, and periodontal disease. *Int J Dent Hygiene* 2004; 2:139-141.
23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare 83 professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3):499-511.
24. Soares, AJC.; David, CMN. A avaliação do comportamento da proteína C-reativa em pacientes com sepse na UTI. *RBTI-Revista Brasileira Terapia Intensiva* 2002; 14(4):156-64.
25. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95:559-569.
26. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular

disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8:38-53.

27. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and metaanalysis. *J Periodontol* 2006; 77:1635-1642.

28. Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation* 2006; 113(17):2128-2134.

29. Marcacinni AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol* 2009; 80:594-602.

30. Gupta B, Sawhney A, Patil N, Yadav M, Tripathi S, Sinha S, Sharma S, Gupta S. *J Clin Diagn Res.* 2015 Oct;9(10)

31. Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32:219-224.

32. Offenbacher S, Elter JR, Lin D, Beck JD. Evidence for periodontitis as a tertiary vascular infection. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7(2):39-48.

33. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(1):46.

34. D'Aiuto F, Nibali L, Mohamed-Ali V, Vallance P, Tonetti MS. Periodontal therapy: a novel non-drug-induced experimental model to study human inflammation. *J Periodontal Res* 2004; 39:294-299.
35. Marcacinni AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol* 2009; 80:594-602.
36. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277-290.
37. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and metaanalysis. *J Periodontol* 2006; 77:1635-1642.
38. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277-290.
39. Mattila KJ, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V, et al. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2002; 2:30-33.
40. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, et al. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodont Res* 2010; 45:116- 122.
41. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel

cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 151:977- 984

42. Kamil W, Al Habashneh R, Khader Y, Al Bayati L, Taani D. Effects of nonsurgical periodontal therapy on C-reactive protein and serum lipids in Jordanian adults with advanced periodontitis. *J Periodont Res* 2011; 46:616-621.

43. Teles R, Wang C-Y. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Diseases* 2011; 17:450-461.

44. Gupta B, Sawhney A, Patil N, Yadav M, Tripathi S, Sinha S, Sharma S, Gupta S. *J Clin Diagn Res.* 2015 Oct;9(10)

45. Sanz M, Winkelhoff AJV. Periodontal infections: understanding the complexity– Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11):3-6.

46. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(1):46.

47. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Periodontol* 2005; 43:5721-5732.

48. Sanz M, Winkelhoff AJV. Periodontal infections: understanding the complexity– Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11):3-6.

49. Taba Jr M, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic Biomarkers for Oral and Periodontal Diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49(3):551-vi.

50. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol* 2000 2000; 23:9-12.

51. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79:49-57.

52. D'Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? A pilot intervention study. *J Clin Periodontol* 2004; 31:402-411.

53. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72:1221-1227.

54. Liu J, Wu Y, Ding Y, Meng S, Ge S, Deng H. Evaluation of serum levels of C-reactive protein and lipid profiles in patients with chronic periodontitis and/or coronary heart disease in an ethnic Han population. *Quintessence Int* 2010; 41:239-247.

55. D'Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? A pilot intervention study. *J Clin Periodontol* 2004; 31:402-411.

56. Guo S, Meng S, Chen B, Liu J, Gao L, Wu Y. C-reactive protein can influence the proliferation, apoptosis, and monocyte

chemotactic protein-1 production of human umbilical vein endothelial cells. *DNA Cell Biol* 2011; 30(3):157-162.

57. Loos BG. Systemic effects of periodontitis. *Int J Dent Hygiene* 2006; 4(Suppl.1):34-38.

58. Fadi KAE, Ragy N, Batran ME, Kassem N, Nasry SA, Khalifa R, et al. Periodontitis and cardiovascular disease: floss and reduce a potential risk factor for CVD. *Angiology* 2011; 62(1):62-67.

59. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res* 2004; 39:236-241.

60. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and metaanalysis. *J Periodontol* 2006; 77:1635-1642.

61. Foz AM, Romito GA, Bispo CM, Petrillo CL, Patel K, Suvan J, et al. Periodontal therapy and biomarkers related to cardiovascular risk. *Minerva Stomatol* 2010; 59:271-283.

62. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho G da R, Cruz SS, Santos CA, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(1):1-8.

63. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356:911-920.

64. Bokhari SAH, Khan AA, Tatakis DN, Azhar M, Hanif M, Izhar M. Non-surgical periodontal therapy lowers serum inflammatory markers: a pilot study. *J Periodontol* 2009; 80:1574-1580.
65. Piconi S, Trabattoni D, Luraghi C, Perilli E, Borelli M, Pacci M, et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J* 2009; 23:1196-1204.
66. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and metaanalysis. *J Periodontol* 2006; 77:1635-1642.
67. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277-290.
68. Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-6. *J Periodontol* 2004; 75:420-428.
69. Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodont Res* 2005; 40:53-58.
70. Ushida Y, Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Umeda M, Nitta H, et al. Changes in serum interleukin-6, reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 2008; 35:969-975.

71. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, et al. Periodontitis associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodont Res* 2010; 45:116- 122.
72. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and metaanalysis. *J Periodontol* 2006; 77:1635-1642.
73. Kamil W, Al Habashneh R, Khader Y, Al Bayati L, Taani D. Effects of nonsurgical periodontal therapy on C-reactive protein and serum lipids in Jordanian adults with advanced periodontitis. *J Periodont Res* 2011; 46:616-621.
74. Taylor BA, Tofler GH, Carey HM, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR, et al. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res* 2006; 85:74-78.
75. Rahman A, Rashid S, Noon R, Samuel ZS, Lu B, Borgnakke WS, et al. Prospective evaluation of the systemic inflammatory marker Creactive protein in patients with end-stage periodontitis getting teeth replaced with dental implants: a pilot investigation. *Clin Oral Impl Res* 2005; 6:28-31.
76. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho G da R, Cruz SS, Santos CA, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(1):1-8.
77. Ushida Y, Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Umeda M, Nitta H, et al. Changes in serum interleukin-6, reactive protein and

thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 2008; 35:969-975.

78. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, 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(2):190-201.

79. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* 2003; 30:334-340.

80. Foz AM, Romito GA, Bispo CM, Petrillo CL, Patel K, Suvan J, et al. Periodontal therapy and biomarkers related to cardiovascular risk. *Minerva Stomatol* 2010; 59:271-283.

81. Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!"-epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010; 89(9):879-902.

82. Offenbacher S, Beck JD. A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. *Am Heart J* 2005; 149:950-954.

83. Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, Heydecke G, Seedorf U. Atherosclerosis. 2016 Aug;241(2):555-60

## ANEXOS

## NORMAS DA REVISTA

Sociedade Brasileira de Periodontologia

**Normas gerais**

Os artigos para a publicação na **REVISTA PERIODONTIA** da SOBRAPE deverão ser inéditos e redigidos em português, inglês ou espanhol. Artigos originais de pesquisa terão prioridade para apreciação, mas, artigos de revisão e relatos de casos ou técnicas, de interesse na Periodontia, também poderão ser incluídos. A REVISTA PERIODONTIA reserva todos os direitos autorais do trabalho publicado. As informações contidas nos originais e publicadas na revista são de inteira responsabilidade do(s) autor(es), não refletindo necessariamente, a opinião do Corpo Editorial da revista ou a posição da SOBRAPE.

**Envio do Material**

Os arquivos abaixo indicados deverão ser submetidos para a Revista Periodontia pelo site [www.sobrape.org.br](http://www.sobrape.org.br).

- Artigo (Seguir o item “**Apresentação do material**”)
- Declaração de conflito de interesses (Disponível no site – Formulários)
- Lista de conferência pré-submissão (Disponível no site – Formulários)

**Apresentação do material**

Os artigos deverão ser digitados em Word para Windows, com fonte Arial, tamanho 12, justificado, em folhas de papel A4 numeradas consecutivamente. Deve ser usado espaço duplo com margem de 2,5 centímetros de todos os lados. As laudas deverão ter em média 1.600 toques (26 linhas de toques), perfazendo no máximo 20 páginas (excluindo gráficos, figuras e tabelas).

## **Seleção de artigos**

A seleção dos artigos enviados à REVISTA PERIODONTIA será realizada pelo Conselho Editorial, que dispõe de autoridade para decidir sobre sua aceitação. No processo de revisão e aprovação, que será realizado em pares, serão avaliados: originalidade, relevância, metodologia e adequação às normas de publicação.

## **Considerações Éticas**

Estudos que envolvam seres humanos deverão estar de acordo com a RESOLUÇÃO 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, e terem sido aprovados pela Comissão de Ética da Unidade /Instituição em que foram realizados. As mesmas considerações são feitas para estudos em animais. ***O número de aprovação do comitê deverá estar presente no artigo.***

## **Estudos clínicos**

A Revista Periodontia estimula que os pesquisadores responsáveis por estudos clínicos façam os registros dos mesmos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Relatos de estudos clínicos randomizados devem contemplar os critérios disponíveis em: <http://www.consort-statement.org/>

## **Estrutura do artigo**

O trabalho deverá ser numerado (canto inferior direito) e dividido conforme os itens abaixo:

### **Primeira página (página 1):**

- **Página de título** (Português e Inglês – para artigos redigidos em português; Espanhol e Inglês – para artigos redigidos em espanhol; Inglês – para artigos redigidos em inglês): deverá conter o título do artigo em negrito, o nome dos autores numerados de acordo com a filiação (instituição de origem, cidade, país), a principal titulação dos autores de forma resumida (sem nota de rodapé) e endereço do autor correspondente (**contendo o endereço eletrônico – e-mail**). As demais páginas devem ser na forma de texto contínuo.

### **Exemplo:**

**Associação do PDGF e IGF na Regeneração Periodontal – Revisão de Literatura** Fernando Hayashi<sup>1</sup>, Fernando Peixoto<sup>1</sup>, Chistiane Watanabe Yorioka<sup>1</sup>, Francisco Emílio Pustiglioni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mestrandos em Periodontia da FOU SP

<sup>2</sup>Professor titular de Periodontia da FOU SP

**Segunda página (página 2):**

- **Resumo:** deve fornecer uma visão concisa e objetiva do trabalho, incluindo objetivos, material e métodos, resultados e as conclusões. Deve conter no máximo 250 palavras (incluindo pontos, vírgulas etc).

- **Palavras-chave:** são palavras ou expressões que identificam o conteúdo do texto. Para sua escolha, deverá ser consultada a lista “Descritores em Ciências de Saúde – DECS”, da BIREME. Número de palavras-chave: máximo 6.

**OBS:** Para artigos redigidos em língua estrangeira, Espanhol ou Inglês, o item Resumo não configura item obrigatório.

**Terceira página (página 3):**

- **Abstract e Keywords:** cópia precisa e adequada do resumo e palavras-chave em Inglês. Deverá ser consultada a lista “Medical subject headings”. Disponível em [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Número de Keywords: máximo 6.

- Sugere-se para autores não-nativos que procurem assistência com a sua escrita utilizando instituições especializadas como American Journal Experts (<http://www.journalexperts.com>)

**Quarta e demais páginas (página 4 e demais):**

- **Introdução:** é o sumário dos objetivos do estudo, de

forma concisa, citando as referências mais pertinentes. Também deve apresentar as hipóteses em estudo e a justificativa do trabalho.

- **Material e Métodos:** devem ser apresentados com suficientes detalhes que permitam confirmação das observações encontradas, indicando os testes estatísticos utilizados.
- **Resultados:** as informações importantes do trabalho devem ser enfatizadas e apresentadas em seqüência lógica no texto, nas figuras e tabelas, citando os testes estatísticos. As tabelas e figuras devem ser numeradas (algarismo arábico) e citadas durante a descrição do texto. Cada tabela deve conter sua respectiva legenda, citada acima, em espaço duplo, em página separada, no final do artigo depois das referências. As figuras também devem estar localizadas em páginas separadas, no final do texto, porém, as legendas devem estar localizadas a baixo.
- **Discussão:** os resultados devem ser comparados com outros trabalhos descritos na literatura, onde também podem ser feitas as considerações finais do trabalho.
- **Conclusão:** deve responder: objetivamente aos questionamentos propostos.
- **Agradecimentos (quando houver):** a assistências técnicas, laboratórios, empresas e colegas participantes.
- **Referências Bibliográficas:** Essa seção será elaborada de acordo com as Normas Vancouver (disponíveis em: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)), devendo ser numeradas seqüencialmente conforme aparição no texto. E, as abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/MEDLINE.

Todos os autores da obra devem ser mencionados.  
Exemplos – Normas **Vancouver**:

**Artigo de Revista:**

1. Lima RC, Escobar M, Wanderley Neto J, Torres LD, Elias DO, Mendonça JT et al. Revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea: resultados imediatos. Rev Bras Cir Cardiovasc 1993; 8: 171-176.

**Instituição como Autor:**

1. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 116:41-42.

**Sem indicação de autoria:**

1. Cancer in South Africa. [editorial]. S Af Med J 1994; 84-85.

**Capítulo de Livro:**

1. Mylek WY. Endothelium and its properties. In: Clark BL Jr, editor. New frontiers in surgery. New York: McGraw-Hill; 1998. p.55-64.

**Livro:**

1. Nunes EJ, Gomes SC. Cirurgia das cardiopatias congênitas. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 1961. p.701.

**Tese:**

1. Brasil LA. Uso da metilprednisolona como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1999. 122p.

**Eventos:**

1. Silva JH. Preparo intestinal transoperatório. In: 45° Congresso Brasileiro de Atualização em Coloproctologia; 1995; São Paulo. Anais. São Paulo: Sociedade Brasileira de Coloproctologia; 1995. p.27-9.

1. Minna JD. Recent advances for potential clinical importance in the biology of lung cancer. In: Annual Meeting of the American Medical Association for Cancer Research; 1984 Sep 6-

10. Proceedings. Toronto: AMA; 1984;25:293-4.

### **Material eletrônico:**

#### **Artigo de Revista**

1. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

#### **Livros:**

1. Tichenor WS. Sinusitis: treatment plan that works for asthma and allergies too [monograph online]. New York: Health On the Net Foundation; 1996. [cited 1999 May 27]. Disponível em : URL: <http://www.sinuses.com>

#### **Capítulo de livro:**

1. Tichenor WS. Persistent sinusitis after surgery. In: Tichenor WS. Sinusitis: treatment plan that works for asthma and allergies too [monograph online]. New York: Health On the Net Foundation; 1996. [cited 1999 May 27]. Disponível em: URL: <http://www.sinuses.com/postsurg.htm>

#### **Tese:**

1. Lourenço LG. Relação entre a contagem de microdensidade vasal tumoral e o prognóstico do adenocarcinoma gástrico operado [tese online]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999. [citado 1999 Jun 10]. Disponível em: URL:<http://www.epm.br/cirurgia/gastro/laercio>

#### **Eventos:**

1. Barata RB. Epidemiologia no século XXI: perspectivas para o Brasil. In: 4º Congresso Brasileiro de Epidemiologia [online].; 1998 Ago 1-5; Rio de Janeiro. Anais eletrônicos. Rio de Janeiro: ABRASCO; 1998. [citado 1999 Jan 17]. Disponível em: URL: <http://www.abrasco.com.br/epirio98>

Informações adicionais podem ser obtidas no seguinte endereço eletrônico:

[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

- **Citações no texto:** Ao longo do texto, deve ser empregado o sistema autor-data. Segundo as normas **Vancouver**, apenas a primeira letra do sobrenome do autor é grafada em maiúscula, sendo o ano da publicação apresentado entre parênteses. Trabalhos com até dois autores, tem ambos os sobrenomes mencionados no texto, separados por “&”. Trabalhos com três ou mais autores, terão ao longo do texto mencionado apenas o primeiro seguido da expressão “et al”.

Se um determinado conceito for suportado por vários estudos, para a citação desses, deverá ser empregada a ordem cronológica das publicações. Nesse caso, o ano de publicação é separado do autor por vírgula (“,”) e as diferentes publicações separadas entre si por ponto e

vírgula (“;”).

**- Declaração de conflitos de interesse e fomento:** esse é um item obrigatório que deve ser conciso indicando: a) se houve apoio financeiro de qualquer natureza devendo-se nesse caso mencionar nominalmente a agência de fomento e b) se há qualquer tipo de conflito de interesse relacionado à pesquisa em questão. Em casos negativos sugere-se o uso da frase

*Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse e apoio financeiro relacionados ao presente artigo.*

**- Figuras e Tabelas**

As tabelas e figuras deverão ser apresentadas em folhas separadas após a secção:

*Referências Bibliográficas* (uma tabela/figura por folha com a sua respectiva legenda). Figuras em formato digital (arquivo JPG ou TIFF): Resolução de 300 DPIs.

As imagens serão **publicadas em preto e branco**. Caso haja interesse dos autores há possibilidade de impressão colorida das imagens, havendo custo adicional de responsabilidade dos autores.