

Doenças periodontais causam doenças cardiovasculares? Análise das evidências epidemiológicas

Does periodontal disease cause cardiovascular disease? Analysis of epidemiological evidence

Joana Cunha-Cruz ¹
Paulo Nadanovsky ¹

¹ Departamento de Epidemiologia, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rua São Francisco Xavier 524, Rio de Janeiro, RJ 20559-900, Brasil. joana@visualnet.com.br

Abstract *This article reports a critical analysis of epidemiologic studies that evaluated periodontal disease as a cause of cardiovascular disease. Thirty-five studies were identified through a manual search of the special abstracts volumes of the Journal of Dental Research, as well as an electronic search on MEDLINE, LILACS, and ISI and inspection of the articles' bibliographies. Inclusion criteria were: articles in any language published between 1989 and 2000 reporting the presence or absence of an association between periodontal and cardiovascular diseases. Available studies are scarce, and interpretations are limited by potential bias and confounding. The studies analyzed (whether separately or jointly) fail to provide convincing epidemiologic evidence for a causal association between periodontal and cardiovascular diseases. Although the possibility that oral diseases can cause cardiovascular diseases cannot be discarded, until better data are available, periodontal disease should not be incriminated as a cause of cardiovascular disease.*

Key words *Cardiovascular Diseases; Mouth Diseases; Review Literature; Causality*

Resumo *Este artigo é uma análise de estudos epidemiológicos que avaliaram a doença periodontal como causa de doenças cardiovasculares. Foram identificados 35 estudos por meio de busca manual nos volumes especiais de resumos do periódico Journal of Dental Research; de busca nos bancos de dados eletrônicos MEDLINE, LILACS e ISI; e da inspeção de bibliografias dos artigos identificados. Os critérios de inclusão foram: artigos em qualquer idioma publicados entre 1989 e 2000, que relataram a ausência ou presença de associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares. As evidências disponíveis ainda são esparsas e suas interpretações são limitadas por potenciais vieses e situação de confusão. Os estudos analisados, tanto separadamente quanto juntos, não fornecem evidência epidemiológica convincente para uma associação causal entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares. Entretanto, a possibilidade das doenças bucais causarem doenças cardiovasculares ainda não pode ser descartada. Até que dados adequados estejam disponíveis, não se deve considerar as doenças periodontais ou qualquer outra infecção bucal como causa de doenças cardiovasculares.*

Palavras-chave *Doenças Cardiovasculares; Doenças da Boca; Literatura de Revisão; Causalidade*

Introdução

Vários estudos têm demonstrado associações entre doenças bucais e doenças sistêmicas. A doença periodontal (DP) está sendo apontada como fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV). O objetivo deste artigo foi avaliar até que ponto os estudos epidemiológicos apóiam a hipótese de que as doenças periodontais causam doenças cardiovasculares.

Metodologia

Estudos sobre doença periodontal e doenças cardiovasculares foram identificados através de: busca nos bancos de dados eletrônicos Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), da *National Library of Medicine* dos Estados Unidos (MEDLINE) e do *Institute of Science Information* (ISI); busca manual nos volumes especiais (abstracts) do periódico *Journal of Dental Research*; inspeção de bibliografias de artigos de revisão e originais sobre DP e DCV identificados segundo as fontes acima mencionadas.

Descritores (palavras chaves) em diversos idiomas e em várias combinações foram utilizados nas buscas eletrônicas, incluindo: doenças periodontais, doenças cardiovasculares, periodontite, angina, infarto, doença coronariana, aterosclerose, fatores de risco, estudos epidemiológicos, entre outros.

Os critérios de inclusão foram: artigos em qualquer idioma publicados entre 1989 e 2000, que relataram a ausência ou presença de associação entre DP e DCV.

Resultados

Foram identificados 35 artigos que relataram a ausência ou presença da associação em estudo. Quatro artigos foram excluídos por conterem dados parciais de estudos relatados integralmente em outros artigos, portanto a população de estudo consistiu de 31 artigos.

Os estudos publicados caracterizam-se por ser, em sua maioria, estudos preliminares de casos e controles ou transversal (Bristow et al., 2000; Desvarieux et al., 1999; Drisko et al., 1998; Geerts et al., 1998; Offenbacher et al., 1999a; Schwahn et al., 2000). Os estudos transversais tenderam a relatar a presença de associação moderada entre DP e DCV (Tabela 1 e Figura 1). Na maioria dos estudos de casos e controles a magnitude das associações não foi relatada (Tabela 2 e Figura 1). Dois artigos de série de

casos (Drisko et al., 1998; Geerts et al., 1998) foram encontrados e relataram alta prevalência de DP em pacientes com DCV (Tabela 3). Os estudos de coorte maiores e o de intervenção relataram ausência de associação entre DP e DCV (Hujoel et al., 2000a, 2000b; Joshipura et al., 1996). Os estudos de coorte com menor número de eventos ou com controle de situação de confusão menos rigoroso relataram associações pequenas a moderadas (Beck et al., 1996; DeStefano et al., 1993; Genco et al., 1997; Mattila et al., 1995; Mendez et al., 1998; Morrison et al., 1999; Young et al., 1999) (Tabelas 4 e 5 e Figura 2).

Discussão

Doença periodontal está associada à doença cardiovascular?

Antes de analisar a causalidade da associação, é necessário avaliar se algum erro ou limitação nos estudos pode explicar as associações encontradas.

- Viés de seleção – erros sistemáticos provenientes dos procedimentos utilizados para selecionar indivíduos, e de fatores que influenciam a participação dos indivíduos no estudo, podem levar à distorção das estimativas de associação, e assim afetar a validade dos estudos epidemiológicos.

No estudo transversal de Arbes et al. (1999), o percentual de excluídos por necessidade de pré-medicação foi de cerca de 10% e esses indivíduos que não entraram no estudo tinham maior prevalência de DCV. Além do que 15% dos participantes possuíam exame periodontal parcial, que ao serem analisados atenuaram a medida de associação.

Nos estudos de casos e controles, a maioria dos controles foi recrutada oportunisticamente (por exemplo, pacientes hospitalares sem DCV), assim a distribuição das diversas características em estudo pode diferir das da população que deu origem aos casos, e ainda houve pouco ou nenhum ajuste para possíveis fatores de confusão durante a análise. Em um estudo que reduziu esses potenciais vieses por meio do ajuste de fatores de confusão e por seleção da amostra de controles da mesma população (aproximadamente) que deu origem aos casos (Dorfer et al., 2000), as associações relatadas foram mais fracas.

Nos estudos de coorte, a perda de seguimento pode levar ao viés de seleção. A baixa taxa de perda de seguimento (6%) e o uso de uma população relativamente homogênea no estu-

Tabela 1

Estudos transversais que avaliaram a associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares.

Referências	Número de participantes	Número de eventos	Número de expostos	Evento/expostos	Evento/não expostos	Descrição do evento	Descrição da exposição	Ajuste	OR/RR	(IC 95%)	Nível de significância		
Sigusch et al. (2000)	194	123	136	NR	NR	Doença coronariana	INTPC 3-4	Sim	1,64	(1,21-5,59)	p < 0,05		
Schwahn et al. (2000)	912	NR	NR	NR	NR	Placa aterosclerótica	PIP > 3mm > 60%* + placa > 40%	Sim	1,57	(1,12-2,20)	p < 0,05		
Beck et al. (2000)	2.736 homens	373	NR	NR	NR	Infarto do miocárdio	PIP 6,5-15,1%	Sim	1,70	(1,10-2,60)	p < 0,05		
			NR	NR	NR		PIP 15,2-31%				1,50	(1,00-2,30)	NS
	3.229 mulheres	178	NR	NR	NR	PIP 31-100%	1,70	(1,10-2,60)	p < 0,05				
			NR	NR	NR	PIP 6,5-15,1%	0,70	(0,40-1,00)	NS				
			NR	NR	NR	PIP 15,2-31%	0,80	(0,50-1,20)	NS				
			NR	NR	NR	PIP 31-100%	0,90	(0,60-1,40)	NS				
Elter et al. (2000)	6.991	NR	NR	NR	NR	Doença arterial (extremidades inferiores)	PIP > 3mm > 60%	Sim	1,60	(1,10-2,50)	p < 0,05		
Bristow et al. (2000)	253	NR	NR	NR	NR	Aterosclerose subclínica	PIP > 3mm ≥ 60% + bolsa periodontal > 5mm + a1PI**	Sim	2,50	(1,10-5,40)	p < 0,05		
Ditursi & Ciancio (2000)	500	151	53	40/53	11/447	DCV	PSR scores e bolsa periodontal	Não			p < 0,001		
Arbes et al. (1999)	120	244	2.526	89/2.526	28/1.746	Ataque cardíaco	PIP > 3mm > 0-33%	Sim	1,38	(0,75-2,54)	NS		
			889	73/889	28/1.746		PIP > 3mm > 33-67%				2,28	(1,18-4,39)	p < 0,05
			403	55/403	28/1.746		PIP > 3mm > 67-100%				3,77	(1,46-9,74)	p < 0,05
Desvarieux et al. (1999)	43	NR	NR	NR	NR	Placa aterosclerótica	Bolsa periodontal > 5mm PIP > 5mm	Não			p < 0,05 NS		
Morris et al. (1999)	123	NR	NR	NR	NR	Aterosclerose	Mobilidade dentária 2-3	Não			NS		
			NR	NR	NR		NR				Lesão de furca 2-3	NS	
	55	24	NR	NR	NR	História de infarto do miocárdio	Bolsa periodontal				NS		
			NR	NR	NR		Mobilidade dentária 2-3				p = 0,004		
			NR	NR	NR	Lesão de furca 2-3					p = 0,019		
			NR	NR	NR	Bolsa periodontal					p = 0,013		
Loesche et al. (1998)	199	95	NR	NR	NR	DCV	PIP > 4mm BANA	Sim	2,08	(1,08-4,01)	NS p < 0,05		
Mattila et al. (1993)	88	35	NR	NR	NR	Ateromatose coronariana	Índice pantomográfico	Sim			p < 0,001		

OR = odds ratio ou razão de chances; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; NR = não relatado; INTPC = índice de necessidade e tratamento periodontal da comunidade; PIP = perda de inserção periodontal; PSR scores = *periodontal screening and recording score*; DCV = doenças cardiovasculares; NS = não significativo; BANA = teste bacteriológico da placa dental.

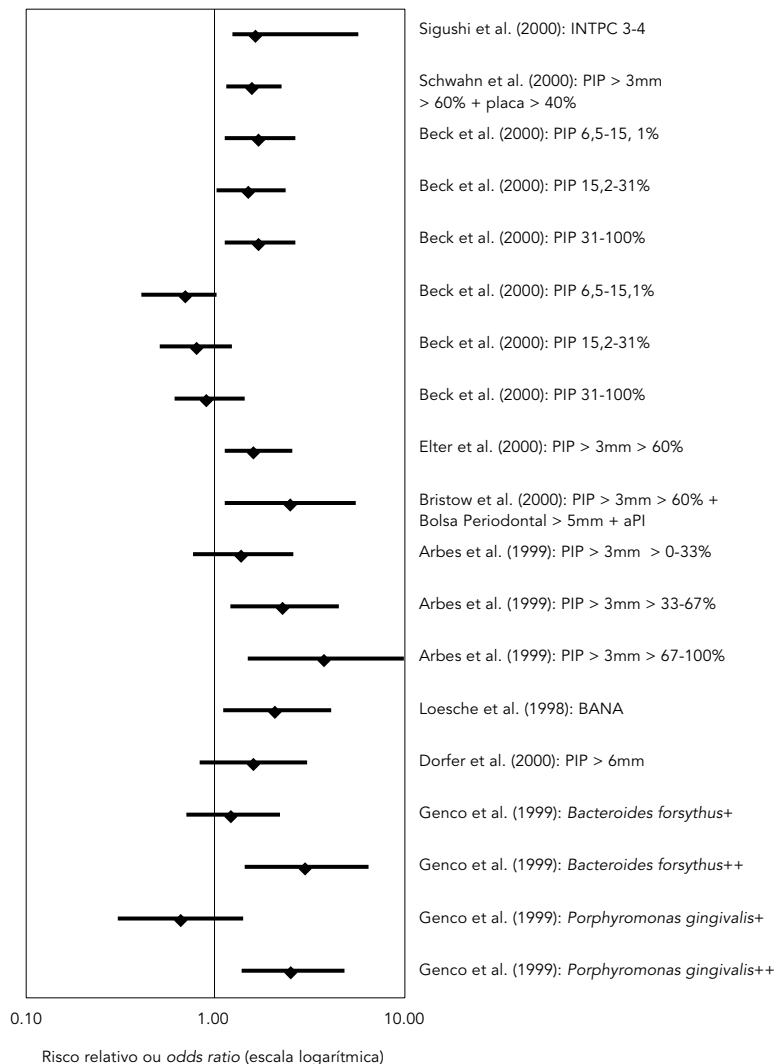
* Percentual de sítios por indivíduo.

** Nível sérico de inibidor de a1 proteinase elevado.

*** Este índice considera além de doença periodontal, outras doenças bucais como lesões periapicais, lesões de cárie e pericoronarite.

Figura 1

Odds ratios ou riscos relativos e intervalos de confiança de 95% em 7 estudos transversais e 2 de casos e controles sobre a associação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares. A medida de associação cruzando a linha da unidade representa ausência de associação. Os estudos estão identificados pelo 1º autor, ano de publicação e indicador da doença periodontal.



do de Joshipura et al. (1996), minimizaram esse tipo de viés, e não encontraram associação entre DP e DCV.

No estudo de coorte que está em andamento e em outros estudos observacionais já publicados de um grupo de pesquisadores (Beck et al., 2000; Bristow et al., 2000; Elter et al., 2000; Offenbacher et al., 1999a), apesar de 90% dos elegíveis concordarem em participar do exame

bucal, inelegíveis reduziram a taxa de resposta total para 63,4% e esses possuíam maior frequência de doenças cardiovasculares e de tabagismo, além de menor nível educacional (Beck et al., 1999), ou seja, possuíam relações diferentes entre DP e DCV ao se comparar com a coorte inicial. Estudos de coorte retrospectivo que selecionaram seus participantes a partir do cruzamento de bancos de dados existentes (Beck et al., 1996; Mendez et al., 1998; Morrison et al., 1999; Young et al., 1999) podem ter favorecido o aparecimento de viés de seleção se os excluídos do estudo, por não possuírem informações nos dois bancos de dados, apresentassem diferenças em relação à exposição e à doença em estudo.

Se esses indivíduos teoricamente elegíveis, mas que não participaram dos estudos, ao se comparar com aqueles que participaram, tivessem menos DP, fossem mais saudáveis em relação às DP ou outros fatores de risco para DCV fossem mais frequentes, o efeito da associação encontrada estaria superestimado. Como a saúde periodontal e os outros fatores de risco tradicionais para DCV para esses indivíduos não podem ser estimados, a presença ou direção do viés de seleção não pode ser determinada.

- Viés de informação – erros sistemáticos ocorridos durante a obtenção das informações, ou seja, na medição da exposição (DP) ou do desfecho (DCV), também podem causar distorções na estimativa do efeito, afetando a validade interna dos estudos.

Erro de classificação diferencial na medição do desfecho em relação à exposição, ou vice-versa, e que produzem vieses que enfraquecem ou exageram a força de associação, não deve estar presente nos estudos publicados, já que a medição das DCV (ou da DP) não deve ter sido influenciada pelo estado de DP (ou das DCV), nos estudos de coorte (ou de casos e controles).

Erro de classificação aleatório (não-diferencial) ao medir a exposição ou o desfecho, que tende a enfraquecer qualquer associação real, pode estar presente nos estudos devido ao uso de critérios variados para definir exposição (DP) e desfecho (DCV), pois quanto mais impreciso um fator de risco, maior é o viés de informação. Em relação ao desfecho, esse tipo de erro pode ter ocorrido nos estudos transversais e de casos e controles onde as DCV foram auto-relatadas (Arbes Jr. et al., 1999; Morris et al., 1999; Sigusch et al., 2000). Em relação à exposição principal (DP), a acurácia de sua medição não pode ser determinada nesses estudos, pois o método de diagnóstico da doença periodontal não está claro e o nível de concordância en-

Tabela 2

Estudos de casos e controles que avaliaram a associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares.

Referências	Número de participantes	Número de casos	Número de controles	Expostos/casos	Expostos/controles	Descrição do evento	Descrição da exposição	Ajuste	OR	(IC 95%)	Nível de significância		
Dorfer et al. (2000)	241	129	112	47/129	27/112	AVC	PIP > 6mm	Sim	1,60	(0,81-3,00)	NS		
Mattila et al. (2000)	131	85	NR	NR	NR	DCV	Índice pantomográfico*	Sim			NS		
Emingil et al. (2000)	120	60	60	NR	NR	Infarto agudo do miocárdio	PIP > 4mm	Sim			p < 0,05		
				NR	NR		Bolsa periodontal				p < 0,05		
Genco et al. (1999)	330	97	233	57/97	NR	DCV	<i>Bacteroides forsythus</i> +	Sim	1,22	(0,69-2,16)	NS		
				47/97	NR		<i>Bacteroides forsythus</i> ++				2,99	(1,40-6,35)	p < 0,05
				63/97	NR		<i>Porphyromonas gingivalis</i> +				0,66	(0,30-1,38)	NS
				32/97	NR		<i>Porphyromonas gingivalis</i> ++				2,52	(1,35-4,70)	p < 0,05
							<i>Prevotella intermedia</i>				NS		
							<i>Wolinella recta</i>				NS		
Veber et al. (1999)	26	NR	NR	NR	NR	AVC	<i>Bacteroides forsythus</i>	Sim			mulheres NS		
				NR	NR		<i>Bacteroides forsythus</i>				homens		
				NR	NR		<i>Porphyromonas gingivalis</i>				p < 0,05		
				NR	NR		<i>Porphyromonas gingivalis</i>				mulheres NS		
Offenbacher et al. (1999a)	656	100	329	20/100	24/329	Doença coronariana	PIP	Sim			p = 0,03		
				40/227	24/329		Aterosclerose subclínica				PIP	Sim	p = 0,02
Bergstrom et al. (1998)	96	48	48	23/48	15/48	Infarto agudo do miocárdio	Bolsa periodontal > 4mm	Sim			p < 0,05		
				NR	NR		Perda óssea				p < 0,05		
Asikainen et al. (1992)	97	23	47	NR	NR	Infarto agudo do miocárdio	Bolsa periodontal	Sim			p = 0,01		
				NR	NR		PIP				NS		
				NR	NR		Sangramento				NS		
				NR	NR		Lesões de furca				NS		
				14/23	18/47		<i>Porphyromonas gingivalis</i>				NR		
				4/23	17/47		<i>Actinobacillus actinomycetem-comitans</i>				NR		
27	47	NR	NR	Doença coronariana crônica	Bolsa periodontal	Sim				NR			
NR	NR	PIP	NR										
NR	NR	Sangramento	NR										
NR	NR	Lesões de furca	NR										
10/27	18/47	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	NR										
10/27	17/47	<i>Actinobacillus actinomycetem-comitans</i>	NR										

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; PIP = perda de inserção periodontal; NS = não significativo;

NR = não relatado; AVC = acidente cardiovascular; DCV = doenças cardiovasculares.

* Este índice considera além de doença periodontal, outras doenças bucais como lesões periapicais, lesões de cárie e pericoronarite.

Tabela 3

Estudos de séries de casos que avaliaram a associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares.

Referências	Número de participantes	Descrição do estudo
Drisko et al. (1998)	100	Estudo piloto descritivo sobre a prevalência de doenças periodontais em pacientes tratados por problemas cardíacos e odontológicos em um hospital, verificando alta prevalência de doenças periodontais (> 80%).
Geerts et al. (1998)	92	Estudo descritivo sobre a prevalência de doenças periodontais em pacientes com infarto agudo do miocárdio e doença cardíaca crônica, verificando alta prevalência de doenças periodontais (90%).

tre os examinadores não foi mencionado em nenhum estudo. Não existiu consenso entre os pesquisadores quanto aos indicadores de doenças periodontais (indicadores utilizados nos diversos estudos: doença periodontal auto-referida, índice de doença periodontal, gengivite, sangramento, perda de osso alveolar, perda de inserção periodontal, profundidade da bolsa periodontal, recessão, lesão de furca, mobilidade dentária, teste bacteriológico da placa dental – BANA –, índice de necessidade e tratamento periodontal da comunidade – INTPC – e cultura de microorganismos subgengivais) e diversos pontos de corte foram utilizados para definir presença de doenças periodontais. Isso se justifica pela atual fase inicial e exploratória das pesquisas da associação entre DP e DCV.

Ao se analisar as informações sobre os outros fatores de risco às DCV, existe potencial para a presença de viés de informação. Afinal, quando fatores de risco correlacionados são medidos com diferentes graus de imprecisão, a medida de associação (*odds ratio* ou risco relativo ajustados) pode estar viesada, e a direção do viés não pode ser determinada (Phillips & Smith, 1993). O que pode ser ilustrado pelo estudo de DeStefano et al. (1993), onde as associações entre DP e DCV encontradas para a amostra total não se mantiveram, ao considerar as pessoas que possuíam informações sobre tabagismo (apenas 1/3), demonstrando assim a presença de viés de informação diferencial.

Vários estudos (Asikainen et al., 1992; Bergstrom et al., 1998; Desvarieux et al., 1999; Diturisi & Ciancio, 2000; Drisko et al., 1998; Emingil et al., 2000; Geerts et al., 1998; Morris et al., 1999; Offenbacher et al., 1999a; Veber et al., 1999; Young et al., 1999) apresentaram *análises estatísticas* insuficientes, apenas forneceram o valor -p, ou seja, afirmaram a existência de associação significativa, que só indica que é pouco provável que a associação foi devida ao acaso, entretanto a sua magnitude não foi verifica-

da, e muito menos a relevância clínica de tais achados.

Falha ao fazer ajuste apropriado de potenciais fatores de confusão pode levar a associações espúrias da DP com DCV, ou aumentar estimativas de efeitos de quaisquer associações reais. Muitos investigadores (Arbes Jr. et al., 1999; Beck et al., 1996; Genco et al., 1997) selecionaram as variáveis a serem incluídas no modelo segundo os procedimentos automáticos como a Regressão Linear Múltipla pelo método Stepwise, onde as variáveis são excluídas (ou incluídas) do modelo baseando-se em sua significância estatística, que é função do poder do estudo (MacMahon & Trichopoulos, 1996; Rothman & Greenland, 1998). Mesmo se vários fatores de confusão são incluídos no início do procedimento Stepwise, o procedimento na verdade só controla pelas variáveis que permanecem no modelo final. No estudo de coorte que associou a exposição na linha de base com a incidência de DCV em 25 anos (Beck et al., 1996), tabagismo não entrou no modelo final Stepwise para DCV total. Em vários estudos transversais (Ditursi & Ciancio, 2000; Loesche et al., 1998; Schwahn et al., 2000; Sigusch et al., 2000), a doença periodontal estava associada significativamente às DCV, enquanto alguns fatores de risco para DCV clássicos como nível de colesterol, consumo de álcool, obesidade, tabagismo e hipertensão não estavam. Isso pode levar a uma superestimação viesada do efeito da associação, portanto, controle adequado de todos os fatores de risco conhecidos é importante, mesmo na ausência de significância estatística (Joshipura et al., 1998).

A extensão em que os fatores de confusão foram controlados nos estudos publicados não está clara, entretanto parece que parte das associações relatadas pode ser atribuída à situação de confusão. *Situação de Confusão* é a mistura ou confusão de efeitos extrínsecos com o efeito de interesse, ou seja, é a possibilidade de

Tabela 4

Estudos de coorte que avaliaram a associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares.

Referências	Número de participantes	Número de eventos	Número de expostos	Evento/expostos	Evento/não expostos	Descrição do evento	Descrição da exposição	Ajuste	RR	(IC 95%)	Nível de significância
Hujoel et al. (2000b)	8.032	1.265 1.859	2.421 NR	NR NR	NR NR	DCV	Gengivite Periodontite	Sim	1,05 1,14	(0,88-1,26) (0,96-1,36)	NS NS
Young et al. (1999)	51	26	NR	NR	NR	AVC isquêmico	Perda óssea	Não			NR*
Morrison et al. (1999)	10.368	46 58 63	2.377 1.556 1.133	NR NR NR	NR NR NR	DCV fatal	Gengivite moderada Gengivite severa Periodontite	Sim	1,54 2,15 1,37	(0,89-2,67) (1,25-3,72) (0,80-2,35)	NS p < 0,05 NS
Mendez et al. (1998)	1.110	80	256	NR	NR	Doença vascular periférica	Perda óssea	NR	2,27	(1,32-3,9)	p < 0,05
Genco et al. (1997)	1.372 NR	68 NR	NR NR	NR NR	NR NR	DCV DCV < 60 anos	Perda óssea Perda óssea	Sim			NS p < 0,05
Joshipura et al. (1996)	43.316	737	6.619	155/ 6.619	582/ 36.697	Infarto do miocárdio fatal e não fatal	Doenças periodontais	Sim	1,04	(0,86-1,25)	NS
Beck et al. (1996)	1.094	203	NR 232 NR NR	NR NR NR NR	NR NR NR NR	DCV total	Gengivite Perda óssea Bolsa periodontal > 3mm Bolsa periodontal > 3mm > 50%**	Sim	1,50 3,10 2,00	(1,04-2,14) (1,30-7,40) (1,13-3,70)	NS p < 0,05 p < 0,05
		58	NR NR NR	NR NR NR	NR NR NR	DCV fatal	Gengivite Perda óssea	Sim	1,90	(1,10-3,43)	NS p < 0,05
		40	NR NR	NR NR	NR NR	AVC	Gengivite Perda óssea	Sim	2,80	(1,45-5,48)	NS p < 0,05
Mattila et al. (1995)	214	45 52	NR NR	NR NR	NR NR	DCV fatal e não-fatal	Índice pantomográfico*** Índice dental total	Sim			p = 0,07 p = 0,007
DeStefano et al. (1993)	9.760	1.425 1.425 NR	2.170 1.674 NR	232/ 2.170 NR	288/ 3.367 288/3.367	DCV	Gengivite Periodontite**** Índice de doenças periodontais	Sim	1,05 1,25 1,04	(0,88-1,26) (1,06-1,48) (1,01-1,08)	NS p < 0,05 p < 0,05

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; NS = não significativo; NR = não relatado;

AVC = acidente cardiovascular; DCV = doenças cardiovasculares.

* Os autores relatam presença de tendência (22% vs 13,6%).

** Percentual de sítios por indivíduo.

*** Este índice considera além de doença periodontal, outras doenças bucais como lesões periapicais, lesões de cárie e pericoronarite.

**** Ao considerar apenas os indivíduos com informações completas sobre tabagismo, periodontite não foi estatisticamente significante (RR = 1,29 e IC 95%: 0,87-1,70).

Tabela 5

Estudo de intervenção que avaliou a associação entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares.

Referências	Número de participantes	Número de eventos	Número de expostos	Evento/expostos	Evento/não expostos	Descrição do evento	Descrição da exposição	Ajuste	RR	(IC 95%)	Nível de significância
Hujoel (2000a)	4.769	NR	2.093	NR	NR	Infarto agudo do miocárdio fatal	Doenças periodontais	sim	1,19	(0,88-1,59)	NS

RR = risco relativo; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; NS = não significativo; NR = não relatado.

que a associação observada entre DP e DCV seja devida, totalmente ou em parte, a diferenças entre os grupos em relação a outros fatores (por exemplo, o tabagismo e o autocuidado de uma forma geral), e não devido a diferenças na exposição sendo estudada, i.e., as DP. Algumas características são necessárias (não suficientes) para um fator ser considerado de confusão: ser um fator de risco para DCV; estar associada com as DP na população estudada; e não ser um fator intermediário na corrente causal entre DP e DCV (Rothman & Greenland, 1998).

Muitos fatores de risco são comuns às DCV e às DP. As condições de saúde bucal e as doenças cardiovasculares são prevenidas em certa extensão por fatores sociais e comportamentais, portanto é possível que as associações citadas nos estudos reflitam meramente o fato de que pessoas que vivem em melhores circunstâncias e têm estilos de vida mais saudáveis possuem menor risco a doenças cardiovasculares e melhor saúde bucal. As condições periodontais estão relacionadas às condições socioeconômicas, assim como às crenças e atitudes sobre o valor dado à saúde oral. Pessoas de estratos sociais mais baixos, ou que não valorizam a sua saúde bucal, ou ainda pessoas ansiosas e com apoio social fraco tendem a não possuir um comportamento saudável (Locker, 1989), o que aumenta o risco de DCV.

Vários estudos transversais controlaram por fatores de risco tradicionais às DCV, entretanto poucos fizeram o controle por fatores comportamentais e psicossociais, inclusive alguns não fizeram nenhum controle de confusão (Ditursi & Ciancio, 2000; Morris et al., 1999). A maioria dos estudos de casos e controles fez o pareamento apenas por sexo e idade, e não controlou por outros fatores durante a análise dos dados (Asikainen et al., 1992; Bergstrom et al., 1998; Dorfer et al., 2000; Offenbacher et al., 1999a; Veber et al., 1999).

A maioria dos estudos de coorte realizou o controle por diversos fatores de risco tradicio-

nais às DCV no momento da análise dos dados. DeStefano et al. (1993) controlaram por vários fatores de confusão, mas quando a análise se restringiu às pessoas com dados sobre tabagismo, não se verificou a associação entre DP e DCV.

Um estudo de coorte com grande número de pessoas (Joshipura et al., 1996) minimizou a situação de confusão por fatores sociais e comportamentais durante a seleção da população para estudo, ao utilizar uma amostra de profissionais de saúde com níveis socioeconômico e de educação em saúde relativamente homogêneos. Após controlar por atividade física, tabagismo e outros fatores de risco, não encontrou associação entre DP e DCV.

É necessário determinar até que ponto a associação entre DP e DCV permanece ao se controlar por fatores psicossociais, como classe social, estresse, ansiedade e apoio social; e de comportamento em relação à saúde, como tabagismo, autocuidado e dieta. Na medida em que esses fatores são difíceis de medir, deve-se ao menos ajustar por indicadores substitutos ("surrogates") de comportamentos relacionados à saúde (Joshipura et al., 1998). Por exemplo, a frequência de utilização dos serviços de saúde pode ser utilizada como um indicador de autocuidado com a saúde.

Para que os estudos tenham validade externa é necessário que tenham validade interna e que sejam representativos da população que se deseja estudar, principalmente em relação aos diversos fatores de risco às DCV. Problemas de amostragem ou seleção dos indivíduos e o modo como foram relatados os dados limitam a qualidade das evidências disponíveis.

Doença periodontal causa doença cardiovascular?

A inabilidade dos estudos transversais e de casos e controles em determinar se as DP ocorreram antes do início das DCV se torna um gran-

de problema ao se determinar causalidade, ou seja, se a DP é um verdadeiro fator de risco para DCV. Nesta seção, os estudos revisados limitam-se aos estudos longitudinais (Beck et al., 1996; DeStefano et al., 1993; Genco et al., 1997; Hujoel et al., 2000a, 2000b; Joshipura et al., 1996; Mattila et al., 1995; Mendez et al., 1998; Morrison et al., 1999; Young et al., 1999), pois estes fornecem melhores evidências sobre etiologia de doenças (Sackett et al., 1997).

Os seguintes critérios de Hill são úteis para determinar se as evidências apóiam uma interpretação causal (Rothman & Greenland, 1998): força da associação, consistência da associação, seqüência temporal correta, especificidade, gradiente biológico, plausibilidade biológica e evidências experimentais.

- **Força da associação:** quanto mais forte a associação, menos provável que ela seja inteiramente devido a erros que podem distorcer os resultados. Vários estudos de coorte analisados não encontraram associações fortes entre DP e DCV e outros não encontraram associação (DeStefano et al., 1993; Genco et al., 1997; Hujoel et al., 2000b; Joshipura et al., 1996).

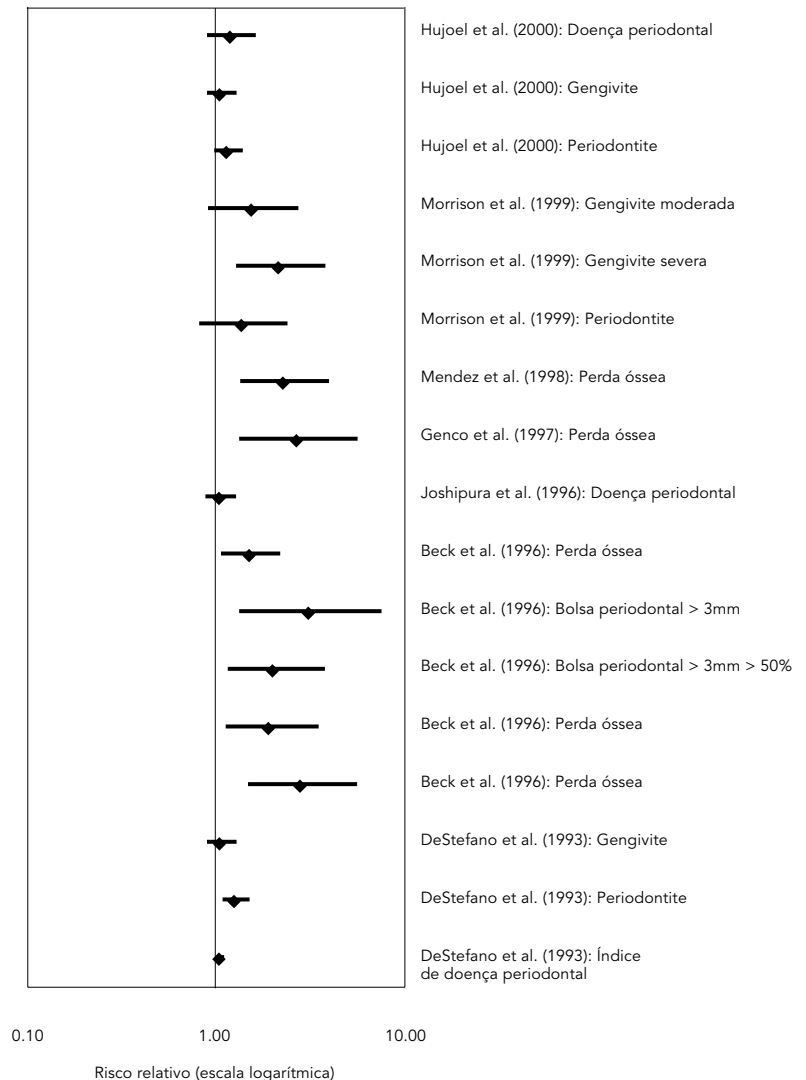
- **Consistência da associação:** um fator se torna mais provável de ser causal se todos os estudos produzem resultados similares, principalmente se envolvem diferentes populações, métodos e períodos de tempo. Os resultados dos estudos são divergentes, demonstrando falta de consistência da associação entre DP e DCV.

- **Seqüência temporal correta:** as DP devem preceder a ocorrência das DCV. Nos estudos publicados que demonstraram associação, a seqüência temporal é incerta. Estudos onde a coorte foi prospectiva (DeStefano et al., 1993; Genco et al., 1997; Hujoel et al., 2000b; Joshipura et al., 1996), ausência de associação foi encontrada. Entretanto se a DP e as DCV compartilham componentes etiológicos, a DP deverá aparecer mais precocemente do que a doença sistêmica sem ser necessariamente causa da mesma, simplesmente porque a DP se desenvolve mais rapidamente que muitas doenças sistêmicas de etiologia multifatorial complexa (Slots, 1998).

- **Especificidade:** não há especificidade da associação, nem de causa – estudos indicam que DP está relacionada à mortalidade geral (DeStefano et al., 1993) –, nem de efeito – DCV são provocadas por vários fatores de risco, como colesterol elevado e estresse. Embora o critério de especificidade não seja considerado muito importante, a grande inespecificidade aumenta a suspeita de vieses ou de que a significância clínica do fator, independentemente, seja pequena.

Figura 2

Riscos relativos e intervalos de confiança de 95% em 7 estudos de coorte e 1 de intervenção sobre a associação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares. A medida de associação cruzando a linha da unidade representa ausência de associação. Os estudos estão identificados pelo 1º autor, ano de publicação e indicador da doença periodontal.



- **Gradiente biológico:** a presença de uma curva de dose-resposta indica um gradiente biológico entre as DP e as DCV. Apenas um estudo (Beck et al., 1996) descreveu aumento da estimativa da associação (OR) com a gravidade da aterosclerose.
- **Plausibilidade biológica:** vários mecanismos têm sido propostos (Loesche, 1999; Loesche & Lopatin, 1998; Page, 1998). Estudos pro-

curam relacionar os altos níveis de mediadores inflamatórios presentes nas DP ao processo de formação de placas ateromatosas (Beck et al., 1996; Mattila et al., 1993). Outro mecanismo sugere que microrganismos periodontopatogênicos, como *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis*, que invadem a corrente sanguínea, induzam a agregação plaquetária, aumentando o risco de eventos trombogênicos, como infarto do miocárdio e AVC (Herzberg & Weyer, 1996, 1998; Kinane, 1998; Offenbacher et al., 1999b; Progulske et al., 1999; Zambon et al., 1997). O conhecimento atual ainda é insuficiente para explicar o mecanismo biológico da suposta associação, entretanto plausibilidade biológica parece existir.

- Evidências experimentais de estudos de intervenção em humanos e em animais: as DCV devem ser consequência da mudança do fator causal antecedente, as DP. O único estudo de intervenção (Hujoel et al., 2000a) demonstrou que a remoção das DP não diminuiu o risco individual de DCV e que os indivíduos edêntulos, portanto sem DP, permaneceram com o mesmo risco de DCV que os indivíduos com periodontite, durante 21 anos de seguimento.

Para delinear possíveis relações causais entre DP e DCV, estudos devem ser desenvolvidos para que as seguintes características sejam preenchidas (Slots, 1998): (a) a prevalência e a incidência da DCV devem ser significativamente maiores em pacientes com DP do que em pacientes sem DP – dados retrospectivos; (b) o início da DCV deve seguir-se ao início da DP – dados prospectivos; (c) a remoção ou redução da DP deve diminuir a incidência da DCV – efeito do tratamento; (d) animais experimentais com DP ou com microrganismos inoculados devem desenvolver mais DCV do que animais sadios sem DP – reprodução experimental; (e) microrganismos (se identificáveis) da DCV devem ser os mesmos microrganismos orais do paciente – agente etiológico específico;

(f) a associação postulada entre DP e DCV deve ser biologicamente plausível – mecanismo etiológico. Entretanto, a maioria dos dados disponíveis pertence ao critério a. Apenas quatro estudos que satisfazem ao critério b foram realizados (DeStefano et al., 1993; Genco et al., 1997; Hujoel et al., 2000b; Joshipura et al., 1996), e não encontraram associação significativa entre DP e DCV. Atualmente, outros estudos prospectivos estão em andamento (Beck et al., 1999, 2000; Bristow et al., 2000; Elter et al., 2000; Kocher et al., 2000; Offenbacher et al., 1999a; Schwahn et al., 2000). Apenas um estudo (Hujoel et al., 2000a) pertence ao critério c, e verificou que a remoção da infecção periodontal não diminuiu o risco a doenças cardiovasculares.

Conclusão

Os estudos analisados nesta revisão, tanto separadamente quanto juntos, não fornecem evidência epidemiológica convincente para uma associação causal entre doenças periodontais e doenças cardiovasculares. As evidências disponíveis ainda são esparsas e suas interpretações são limitadas por potenciais vieses e situação de confusão. Mais estudos são necessários para determinar se essas associações são independentes de fatores psicossociais, de estilo de vida, comportamentais e de fatores de risco tradicionais de DCV. Devem ser realizados estudos com desenhos mais elaborados, que utilizem cálculo do poder de estudo, para que sejam capazes de detectar diferenças verdadeiras e com análises repetidas de subamostras, sendo possível uma medição mais precisa dos valores dos fatores de risco nos indivíduos (Phillips & Smith, 1993). Até que dados adequados estejam disponíveis, cuidados devem ser tomados ao considerar as doenças periodontais ou qualquer outra infecção bucal como causa de doenças cardiovasculares.

Referências

- ARBES Jr., S. J.; SLADE, G. D. & BECK, J. D., 1999. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: An analysis of NHANES III data. *Journal of Dental Research*, 78:1777-1782.
- ASIKAINEN, S.; MATTILA, K.; ALALUUSUA, S.; WOLF, J. & SOMER, H. J., 1992. Periodontal infections and coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, 71(Special Issue):500.
- BECK, J. D.; ARBES Jr., S. J.; EKE, P. I. & PANKOW, J. S., 1999. Response rates to a study of periodontitis and heart disease: Lessons learned. *Journal of Dental Research*, 78(Special Issue):457.
- BECK, J. D.; ARBES Jr., S. J.; EKE, P. I. & PANKOW, J. S., 2000. Periodontal disease and prevalent coronary heart disease in the ARIC study. *Journal of Dental Research*, 79(Special Issue):427.
- BECK, J. D.; GARCIA, R.; HEISS, G.; VOKONAS, P. S. & OFFENBACHER, S., 1996. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*, 67:1123-1137.
- BERGSTROM, J.; DONNER, W.; ELIASSON, S.; RASMANIS, G. & SKOLDIN, H., 1998. Myocardial infarctions and periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 77(Special Issue):990.
- BRISTOW, C. L.; BECK, J. D.; CHAMPAGNE, C. M. & OFFENBACHER, S., 2000. Periodontitis-related elevated a1proteinase inhibitor is associated with thick carotid walls. *Journal of Dental Research*, 79(Special Issue):399.
- DeSTEFANO, E.; ANDA, R. F.; KAHN, H. S.; WILLIAMSON, D. F. & RUSSELL, C. M., 1993. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*, 306:688-691.
- DESVARIEUX, M.; ELKIND, M.; SACCO, R.; ENGBRETSON, S. P.; PAPAPANOU, P. N.; SADOWSKY, D.; BODENALBALA, B. & LAMSTER, I. B., 1999. Correlation between periodontal parameters and carotid atherosclerotic plaque. *Journal of Dental Research*, 78(Special Issue):457.
- DITURSI, G. & CIANCIO, S., 2000. The association of periodontitis and cardiovascular disease in an outpatient population. *Journal of Dental Research*, 79(Special Issue):399.
- DORFER, C. E.; KAISER, C.; ZIEGLER, C.; LICHY, C.; BUGLE, F.; LUTZ, R.; GIERICH, M.; JORSS, D.; PREUSCH, M.; BULTMANN, S. & GRAU, A. J., 2000. Periodontitis as risk factor for cerebral ischemia. A case-control study. *Journal of Dental Research*, 79(Special Issue):427.
- DRISKO, C.; PETERS, P.; GREENWELL, H. & HILL, M., 1998. Evaluation of a population with periodontitis and cardiovascular disease: A pilot study. *Journal of Dental Research*, 77(Special Issue):288.
- ELTER, J. R.; OFFENBACHER, S.; BECK, J. D.; SHARRETT, A. R. & HEISS, G., 2000. Periodontitis and subclinical lower extremity artery disease (LEAD). *Journal of Dental Research*, 79(Special Issue):427.
- EMINGIL, G.; BUDUNELI, E.; ALIYEV, A.; AKILLI, A. & ATILLA, G., 2000. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *Journal of Periodontology*, 71:1882-1886.
- GEERTS, S.; LEGRAND, V. & ROMPEN, E. H., 1998. Periodontitis as a potential risk factor for coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, 77(Special Issue):991.
- GENCO, R.; CHADDA, S.; GROSSI, S.; DUNFORD, R.; TAYLOR, G.; KNOWLER, W. & PETTITT, D., 1997. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native american population. *Journal of Dental Research*, 76(Special Issue):408.
- GENCO, R.; WU, T.; GROSSI, S.; FALKNER, K. L.; ZAMBON, J. J. & TREVISAN, M., 1999. Periodontal microflora related to the risk for myocardial infarction: A case control study. *Journal of Dental Research*, 78(Special Issue):457.
- HERZBERG, M. C. & WEYER, M. W., 1996. Effects of oral flora on platelets: Possible consequences in cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*, 67:1138-1142.
- HERZBERG, M. C. & WEYER, M. W., 1998. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Annals of Periodontology*, 3:151-160.
- HUJOEL, P. P.; DRANGSHOLT, M.; DEROUEN, T. A. & SPIEKERMAN, C., 2000a. Elimination of dental infections and changes in myocardial infarction risk. *Journal of Dental Research*, 79(Special Issue):399.
- HUJOEL, P. P.; DRANGSHOLT, M.; DEROUEN, T. A. & SPIEKERMAN, C., 2000b. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA*, 284:1406-1410.
- JOSHIPURA, K. J.; DOUGLASS, C. W. & WILLET, W. C., 1998. Possible explanations for the tooth loss and cardiovascular disease relationship. *Annals of Periodontology*, 3:175-183.
- JOSHIPURA, K. J.; RIMM, E. B.; DOUGLASS, C. W.; TRICHOPOULOS, D.; ASCHERIO, A. & WILLET, W. C., 1996. Poor oral health and coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, 75:1631-1636.
- KINANE, D. F., 1998. Periodontal diseases contributions to cardiovascular disease: An overview of potential mechanisms. *Annals of Periodontology*, 3:142-150.
- KOCHER, T. H.; SCHWAHN, C.; GESCH, D.; BERNHARDT, O.; MACK, F.; LUDEMANN, J. & HENSEL, E., 2000. Correlation between periodontal and medical parameters at cardiovascular disease. *Journal of Dental Research*, 79(Special Issue):399.
- LOCKER, D., 1989. *An Introduction to Behavioural Science & Dentistry*. London: Routledge.
- LOESCHE, W. J., 1999. The antimicrobial treatment of periodontal disease: Changing the treatment paradigm. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 10:245-275.
- LOESCHE, W. J. & LOPATIN, D. E., 1998. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. *Periodontology*, 16:80-105.
- LOESCHE, W. J.; SCHORK, A.; TERPENNING, M. S.; CHEN, Y. M.; DOMINGUEZ, B. L. & GROSSMAN, N., 1998. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *Journal of the American Dental Association*, 129:301-311.
- MACMAHON, B. & TRICHOPOULOS, D., 1996. *Epidemiology Principles and Methods*. Boston: Little, Brown and Company.
- MATTILA, K. J.; ASIKAINEN, S.; WOLF, J.; JOUSIMIES,

- S. H.; VALTONEN, V. & NIEMINEN, M., 2000. Age, dental infections, and coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, 79:756-760.
- MATTILA, K. J.; VALLE, M. S.; NIEMINEN, M. S.; VALTONEN, V. V. & HIETANIEMI, K. L., 1993. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 103:205-211.
- MATTILA, K. J.; VALTONEN, V. V.; NIEMINEN, M. & HUTTUNEN, J. K., 1995. Dental infection and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clinical Infectious Diseases*, 20:588-592.
- MENDEZ, M. V.; GARCIA, P.; MENZOIAN, J. O.; VOKONAS, P. S.; LAMORTE, W. & SCOTT, T., 1998. An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. *American Journal of Surgery*, 176:153-157.
- MORRIS, F.; BUCKNALL, C.; PATEL, N.; WILSON, R. F. & ASHLEY, F. P., 1999. Relation between periodontal condition and coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, 78(Special Issue):268.
- MORRISON, H. I.; ELISSON, L. F. & TAYLOR, G. W., 1999. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *Journal of Cardiovascular Risk*, 6:7-11.
- OFFENBACHER, S.; BECK, J. D.; ELTER, J. R.; SOUTHERLAND, J. H. & CHAMPAGNE, C. M., 1999a. Periodontal status of cardiovascular disease subjects. *Journal of Dental Research*, 78(Special Issue):379.
- OFFENBACHER, S.; MADIANOS, P. N.; CHAMPAGNE, C. M.; SOUTHERLAND, J. H.; PAQUETTE, D. W.; WILLIAMS, R. C.; SLADE, G. & BECK, J. D., 1999b. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: An expanded model of pathogenesis. *Journal of Periodontal Research*, 34:346-352.
- PAGE, R. C., 1998. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Annals of Periodontology*, 3:108-120.
- PHILLIPS, A. N. & SMITH, G. D., 1993. The design of prospective epidemiological studies: More subjects or better measurements? *Journal of Clinical Epidemiology*, 46:1203-1211.
- PROGULSKE, F. A.; KOZAROV, E.; DORN, B.; DUNN, W. J.; BURKS, J. & WU, Y., 1999. Porphyromonas gingivalis virulence factors and invasion of cells of the cardiovascular system. *Journal of Periodontal Research*, 34:393-399.
- ROTHMAN, K. J. & GREENLAND, S., 1998. *Modern Epidemiology*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Raven.
- SACKETT, D. L.; RICHARDSON, W. S.; ROSENBERG, W. & HAYNES, B. R., 1997. *Evidence-Based Medicine – How to Practice & Teach EBM*. London: Churchill Livingstone.
- SCHWAHN, C.; KOCHER, T. H.; GESCH, D.; BERNHARDT, O.; MACK, F.; LUDEMANN, J. & HENSEL, E., 2000. Periodontal disease as a risk factor for carotid atherosclerotic plaques. *Journal of Dental Research*, 79(Special Issue):427.
- SIGUSCH, B.; WIEGAND, K.; HOPPE, D.; KLINGER, G.; GLOCKMANN, E. & SIGUSCH, H. H., 2000. Association of periodontitis to lipid disorders and coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, 79(Special Issue):313.
- SLOTS, J., 1998. Casual or causal relationship between periodontal infection and non-oral disease. *Journal of Dental Research*, 77:1764-1765.
- VEBER, Y.; DESVARIEUX, M.; GREWAL, R.; ABREU, M.; BODENALBALA, B.; PAPAPANOU, P.; ELKIND, M.; SACCO, R. & LAMSTER, I. B., 1999. Elevated antibody titers to periodontal pathogens in ischemic stroke patients. *Journal of Dental Research*, 78(Special Issue):457.
- YOUNG, M.; ENGBRETSON, S. P.; DESVARIEUX, M.; ELKIND, M.; BODENALBALA, B.; PAPAPANOU, P.; LAMSTER, I. B. & SACCO, R., 1999. Periodontal disease in ischemic stroke patients and controls. *Journal of Dental Research*, 78(Special Issue):457.
- ZAMBON, J. J.; HARASZTHY, V. I.; GROSSI, S. & GENCO, R. J., 1997. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *Journal of Dental Research*, 76(Special Issue):300.

Recebido em 22 de março de 2002

Versão final reapresentada em 13 de junho de 2002

Aprovado em 4 de dezembro de 2002