

Doença Periodontal como Potencial Fator de Risco para Síndromes Coronarianas Agudas

Periodontal Disease as a Potential Risk Factor for Acute Coronary Syndromes

Renata Accarini e Moacir Fernandes de Godoy

Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina (FUNFARME), Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, São José do Rio Preto, SP

Objetivo: Detectar a existência de associação entre doença periodontal ativa (DP) e ocorrência de síndromes coronarianas agudas (SCA).

Métodos: Foram avaliados 361 pacientes (57,3% do sexo masculino), com idades variando de 27 a 89 (média \pm DP = 60,5 \pm 12,2 anos) internados na Unidade de Tratamento Intensivo de um Hospital de Ensino com quadro clínico e complementar de SCA. Todos foram submetidos a exame periodontal completo, no próprio ambiente da UTI, sendo que 325 (90,0%) realizaram cinecoronariografia para confirmação diagnóstica e/ou programação de conduta terapêutica. O exame periodontal consistiu na avaliação de todos os dentes presentes na cavidade oral e dos seguintes parâmetros: profundidade clínica de sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa e índice gengival.

Resultados: Dos 325 pacientes, 91 (28,0%) apresentavam artérias coronarianas isentas de obstrução ou com obstruções discretas (\leq 50% de perda de diâmetro), havendo obstruções importantes nos 72,0% restantes. O teste exato de Fisher mostrou valor de P de 0,0245 e *ODDS Ratio* de 2,571 (IC 95% 1,192 a 5,547), ou seja, documentou-se cerca de 2,5 vezes mais possibilidade de presença de DP ativa no grupo com SCA e coronariopatia obstrutiva significativa.

Conclusão: Constatou-se associação significativa entre presença de doença periodontal ativa e doença coronariana obstrutiva de grau importante em pacientes com síndrome coronariana aguda, reforçando a importância de prevenção e tratamento adequado da doença periodontal, que deve ser considerada como fator de risco potencial na etiologia e na instabilização da placa aterosclerótica.

Palavras-chave: Doença periodontal, síndrome coronariana aguda, coronariopatia obstrutiva, aterosclerose coronária, inflamação, fator de risco.

Objective: To investigate whether there is a relationship between active periodontal disease (PD) and acute coronary syndromes (ACS).

Methods: Three hundred and sixty-one patients (57,3% male), ages ranging from 27 to 89 (mean \pm DP = 60.5 \pm 12.2), were admitted to the Intensive Care Unit of a Teaching Hospital with symptoms and complementary examinations consistent with acute coronary syndrome. All the patients had a complete periodontal examination in the ICU setting, and 325 (90.9%) underwent coronary angiography for diagnostic confirmation and/or treatment planning. Periodontal examination included evaluation of all the teeth in the oral cavity and the following parameters: probing depth, clinical attachment level, plaque index, and gingival index.

Results: Of the 325 patients, 91 (28%) had coronary arteries free of obstruction or with mild obstructions (\leq 50% diameter stenosis), and the remaining 72% had severe obstructions. Fisher's exact test yielded a p value of 0.0245 with an odds ratio of 2.571 (95% CI 1.192 to 5.547), meaning that the group with ACS and significant obstructive coronary artery disease was 2.5-fold more likely to have active PD.

Conclusion: A significant association was found between active periodontal disease and severe obstructive coronary artery in patients with acute coronary syndrome, underscoring the importance of prevention and adequate treatment of periodontal disease, which should be considered as a potential risk factor in the etiology and instability of the atherosclerotic plaque.

Key words: Periodontal disease, acute coronary syndrome, obstructive coronary artery disease, coronary atherosclerosis, inflammation, risk factor.

Correspondência: Moacir Fernandes de Godoy •

Rua Garabed Karabashian, 570 - 15070-600 - São José do Rio Preto, SP

E-mail: moacirgodoy@cardiol.br

Artigo recebido em 17/09/05; revisado recebido em 30/01/06; aceito em 09/05/06.

Em países ocidentais, a doença cardiovascular (DCV) é responsável pela maioria das mortes, mas os fatores de risco chamados clássicos não justificam 30 % delas, principalmente entre os adultos jovens. A possibilidade de associação entre saúde oral (especialmente extensão e natureza da doença periodontal) e doenças cardiovasculares tem sido, recentemente, objeto de vários estudos epidemiológicos e laboratoriais. Apesar dos resultados indicarem associação positiva, permanecem controvérsias principalmente quanto à ligação causal e mecanismos fisiopatológicos que expliquem esta associação.

A doença periodontal (DP) manifesta-se na sua forma moderada entre 44% a 57% dos adultos, sendo que 10% deles, em países desenvolvidos, têm periodontite avançada¹ a qual é, na grande maioria das vezes, assintomática. A doença periodontal instala-se a partir da colonização por bactérias Gram-negativas e anaeróbias, como *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Vários estudos tipo coorte registraram que a DP foi um importante preditor de futuros eventos cardiovasculares²⁻⁷. Mais recentemente, outras pesquisas buscam demonstrar que fatores genéticos influenciam processos biológicos envolvidos em ambas as doenças, representando um potencial mecanismo que pode ligar a DP à DCV⁸⁻¹³.

A fim de estabelecer uma associação causal, várias pesquisas detectaram a presença de bactérias periodontopatogênicas em placas ateroscleróticas¹⁴⁻¹⁶.

Confirmado o fato de bacteremias poderem ocorrer de forma assintomática e quotidiana, alguns pesquisadores buscaram um modelo para a relação fisiopatológica na qual uma pobre saúde periodontal influenciaria as condições sistêmicas. Neste caso, observaram associação positiva entre placa dental e resposta inflamatória neutrófila sistêmica¹⁷ e a liberação de endotoxinas, ambas as respostas induzidas pela mastigação¹⁸.

Marcadamente, trabalhos nesta mesma linha conseguem demonstrar que tanto a presença da DP como seu tratamento influenciam na produção de citocinas, especialmente quanto às proteínas de fase aguda¹⁹⁻²⁹.

Quanto ao efeito direto destes microrganismos da cavidade oral sobre os eventos isquêmicos cardíacos, há referências de que o *S sanguis* e *P gingivalis* provocam a formação de trombos e agregação plaquetária, além de mudanças eletrocardiográficas no segmento ST, resposta esta dose-dependente, sugerindo a possibilidade de que possam desencadear episódios de isquemia cardíaca³⁰⁻³².

Em vista do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a possível associação entre doença periodontal ativa e grau de comprometimento obstrutivo em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA).

Métodos

Foram avaliados 361 pacientes com diagnóstico de SCA, ou seja, com angina instável ou infarto agudo do miocárdio (com ou sem supradesnivelamento do segmento ST), ingressos na Unidade de Tratamento Intensivo de um Hospital de Ensino do interior de São Paulo. Esse diagnóstico foi feito com auxílio do

quadro clínico e exames complementares (eletrocardiograma e dosagem enzimática). Não foram incluídos pacientes cujas condições físicas impediriam o exame bucal satisfatório, tais como portadores de coagulopatias e indivíduos que apresentassem história ou risco aumentado de endocardite infecciosa. Todos os demais concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de Consentimento Informado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (Protocolo 5124/2001; Parecer 083/2001). Os pacientes foram submetidos à anamnese odontológica específica e a exame clínico intra-oral por uma única pesquisadora odontóloga especialista em periodontia, em ambiente de UTI, durante o período que motivou a internação para esclarecimento de quadro sugestivo de insuficiência coronária aguda.

Os parâmetros usados para a classificação da DP foram:

-Nível de profundidade clínica de sondagem ou de profundidade de bolsa (NPB)³³.

-Nível de inserção clínica (NIC)³³

-Índice de sangramento gengival (IG)³⁴.

-Índice de placa (IP)³⁵

NIC e NPB foram avaliados utilizando-se sonda periodontal milimetrada manual convencional, em ambas as arcadas, considerando-se todos os dentes em suas faces: méso-vestibular, vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, disto-lingual, lingual. A sondagem foi feita deslizando-se por estas regiões com a sonda paralela ao longo eixo do dente nas faces livres. As medidas registradas foram aquelas nas quais a referência estivesse mais próxima, ou seja, sempre valor inteiro em milímetros.

Para a classificação da doença periodontal foi adotado o seguinte critério: pelo menos 6 dentes para avaliação e mais de 30% dos sítios com NPB e/ou NIC acima de 5mm ou mais de 30% dos sítios com NPB ou NIC entre 0 e 4 mm, mas com \geq 50% de sangramento à sondagem em seis sítios por dente: méso-vestibular médio-vestibular disto-vestibular méso-lingual médio-lingual e disto-lingual.

Do total dos pacientes com SCA, 207 (57,3%) eram do sexo masculino. As idades variaram de 27 a 89 anos com média \pm desvio-padrão e mediana, respectivamente, de $60,5 \pm 12,2$ anos e 60 anos. Com relação à quantidade de dentes, 194 (53,7%) eram edentados (< 6 dentes) e 167 (46,3%) tinham de 6 a 28 dentes. O total de dentes avaliados foi de 2.269 correspondendo, portanto, a 13.524 faces.

A análise estatística foi feita com auxílio do programa GraphPad InStat, versão 3.00, utilizando-se o teste exato de Fisher e o cálculo da *ODDS Ratio* (OR), com intervalo de confiança 95% (IC 95%). Admitiu-se erro alfa de 5%, sendo considerados significantes valores de $p \leq 0,05$

Resultados

Dos 167 pacientes que possuíam pelo menos 6 dentes para avaliação, 154 (92,2%) realizaram cateterismo cardíaco com cinecoronariografia durante o período de internação para esclarecimento diagnóstico do evento coronariano ou estratificação de risco e, nesse grupo, foi avaliada a associação entre presença de doença periodontal ativa e presença ou não de coronariopatia obstrutiva de grau importante. Desses

Artigo Original

154 pacientes, 49 não apresentavam critério diagnóstico de doença periodontal conforme estabelecido no método e 105 apresentavam.

Dentre os 194 edentados, 171 (88,1%) realizaram cateterismo cardíaco durante o período de internação. Obviamente, nesse grupo não havia doença periodontal, pelo simples fato de também já não existirem os dentes.

A tabela 1 mostra a distribuição dos casos em cada grupo.

O número expressivo de pacientes edentados (53,7%) pode ser justificado pelo fato de que o Hospital onde se realizou a coleta de dados recebe indivíduos de várias regiões do interior do Estado de São Paulo, com muitos pertencendo às classes socioeconômicas menos favorecidas culminando, conseqüentemente, na maior possibilidade de apresentarem condições orais mais precárias.

Por outro lado, esses pacientes edentados, justamente por essa condição estariam “protegidos” contra a doença periodontal ativa, e conforme nossa hipótese de trabalho era esperado que apresentassem comportamento intermediário entre os dois grupos. Assim, entre os 49 pacientes sem doença periodontal que realizaram cateterismo cardíaco, 28 (57,1%) tinham coronariopatia obstrutiva de grau importante. Entre os 171 edentados que realizaram cateterismo cardíaco a freqüência de doença coronariana obstrutiva importante foi de 73,7% (126 casos), e entre os 105 com doença periodontal ativa a freqüência de doença obstrutiva coronária foi de 76,2% (80 casos). Considerando-se a existência de coronariopatia obstrutiva de qualquer grau esses valores foram

respectivamente de 63,3%, 76,0% e 80,9%.

A análise estatística pelo teste de Fisher mostrou valor de P de 0,0989 e *ODDS Ratio* de 0,6311, com IC95% variando de 0,3834 a 1,039 para ausência de doença periodontal ou edentação na comparação entre grupos com qualquer grau de coronariopatia versus ausência de coronariopatia (Tab. 2). Também em relação à presença de doença periodontal ativa ou edentação, não houve diferença significativa na comparação entre grupos com qualquer grau de coronariopatia versus ausência de coronariopatia, sendo que o teste de Fisher mostrou valor de P de 0,3726 com *ODDS Ratio* de 1,340 e IC 95% de 0,735 a 2,444 (Tab. 3).

A análise estatística com auxílio do teste exato de Fisher mostrou valor de p de 0,0245 (significante) e *ODDS Ratio* de 2,571, com IC 95% variando de 1,192 a 5,547 para presença ou ausência de doença periodontal na comparação entre os grupos de pacientes com doença coronária obstrutiva de grau importante ($\geq 50\%$) versus sem doença arterial coronariana (Tab. 4). Assim, por esse dados há cerca de 2,5 vezes mais chance de haver doença periodontal em quem tem doença coronariana obstrutiva importante do que em quem tem coronarianas normais. A inclusão do subgrupo com doença coronária obstrutiva pouco importante (menor que 50% de obstrução da luz do vaso) não modifica a conclusão, obtendo-se agora valor de p de 0,0265 e *ODDS Ratio* de 2,468 com IC 95% variando de 1,156 a 5,267 para presença ou ausência de doença periodontal na comparação entre os grupos de pacientes com presença de qualquer grau de coronariopatia versus coronárias normais. Ficou mantida a proporção de

	Sem Doença Periodontal	Com Doença Periodontal	Edentados
Sem Doença Coronária	18 (5,0%)	20 (5,5%)	41 (11,3%)
Pelo menos 1 obstrução coronária, sempre menor que 50%	3 (0,8%)	5 (1,4%)	4 (1,1%)
Pelo menos 1 obstrução coronária, igual ou maior que 50%	28 (7,7%)	80 (22,2%)	126 (34,9%)
Não realizaram cateterismo	3 (0,8%)	10 (2,8%)	23 (6,4%)

Tabela 1 - Distribuição dos casos sem doença arterial coronária, com doença obstrutiva coronária leve (<50%), com doença obstrutiva coronária importante ($\geq 50\%$) e que não realizaram cateterismo, em relação à presença ou não de doença periodontal ou ao fato de serem edentados

	Doença Periodontal Ausente	Edentação	Total
Doença obstrutiva (qualquer grau)	31	130	161
Coronárias normais	18	41	59
Total	49	171	220

$p=0,0989$ OR = 0,6311 (IC95% 0,3834 a 1,039)

Tabela 2 - Distribuição dos casos nos grupos com coronariopatia obstrutiva de qualquer grau e ausência de coronariopatia em relação à ausência de doença periodontal atual ou edentação

	Doença Periodontal Presente	Edentação	Total
Doença obstrutiva (qualquer grau)	85	130	215
Coronárias normais	20	41	61
Total	105	171	276

$p=0,3726$ OR = 1,340 (IC95% 0,735 a 2,444)

Tabela 3 - Distribuição dos casos nos grupos com coronariopatia obstrutiva de qualquer grau e ausência de coronariopatia em relação à ausência de doença periodontal atual ou edentação

cerca de 2,5 vezes mais chance (*ODDS*) de concomitância de doença periodontal ativa em quem tem doença obstrutiva coronária de qualquer grau do que em quem tem coronárias normais (Tab. 5).

Discussão

Uma das grandes dificuldades para comparação dos diferentes trabalhos sobre o assunto é a ausência de um sistema homogêneo e consensual de classificação para a DP. Isto dificulta a conclusão sobre a associação ou não entre DP e DCV entre vários artigos já publicados.

Preocupamo-nos em avaliar todos os dentes presentes no intuito de evitar vieses na coleta de dados. Além disso, nossa classificação buscou agregar todos os parâmetros periodontais simultaneamente, ou seja, sangramento como sinal clínico de inflamação gengival, índice de placa como indicador de carga infecciosa, profundidade clínica de sondagem, uma vez que a bolsa periodontal representa um reservatório de microorganismos com acesso direto a conjuntivo e sistema circulatório, e nível de inserção clínica, uma vez que a recessão periodontal é o registro da história progressiva da DP e suas remissões.

Neste estudo, a presença de doença coronariana obstrutiva nos pacientes com SCA teve associação significativa com doença periodontal ativa. A vertente mais promissora para explicar esta associação talvez esteja na análise dos marcadores inflamatórios característicos dos eventos isquêmicos cardíacos ou preditores dos mesmos. Ao analisar estes trabalhos, nos quais se tem a redução da quantidade de marcadores inflamatórios ao se submeter indivíduos ao tratamento periodontal, ou mesmo a comparação destes marcadores em diferentes grupos de portadores e não portadores de DP, pode-se vislumbrar as intervenções periodontais como coadjuvantes na prevenção dos eventos cardíacos¹⁹⁻²⁹.

A partir de nossos achados, podemos sugerir que a capacidade de invasão das bactérias periodontopatogênicas possa oferecer uma das bases para tal associação. Outra explicação que validaria a inter-relação DP e DCV poderia estar no polimorfismo genético no qual se inclui a frequência de diferentes genótipos para interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), ambos presentes na evolução tanto da DP como DCV.

	Doença Periodontal Presente	Doença Periodontal Ausente	Total
Doença obstrutiva (≥50%)	80	28	108
Coronárias normais	20	18	38
Total	100	46	146
$p=0,0245$ OR = 2,571 (IC95% 1,192 a 5,547)			

Tabela 4 - Distribuição dos casos nos grupos com coronariopatia obstrutiva de grau importante (≥50%) e ausência de coronariopatia em relação à presença ou não de doença periodontal

Com isso, o paciente apresentar-se-ia como portador de um perfil hiper-responsivo aos estímulos lesivos no periodonto e no endotélio vascular. É interessante salientar que, mesmo possuindo polimorfismo, esses pacientes, após tratamento periodontal, apresentam diminuição significativa nos níveis séricos de Proteína C reativa³⁶.

No presente estudo não foram feitas avaliações laboratoriais para dosagens de marcadores inflamatórios. Czerniuk e cols.³⁷ estudaram 50 pacientes consecutivos, todos com periodontite crônica, sendo 41 do sexo masculino, admitidos em Unidade Coronariana com diagnóstico clínico de SCA, nos quais foram feitas dosagens laboratoriais seriadas, em alguns casos até 6 meses após o evento agudo. Embora não tenham sido detectadas diferenças significantes nas concentrações séricas de Fator de Necrose Tumoral (TNF α) ou de IL-1 em pacientes com SCA e doença periodontal avançada em comparação àqueles com doença menos avançada, os primeiros tendiam

	Doença Periodontal Presente	Doença Periodontal Ausente	Total
D. obstrutiva qualquer grau	85	31	116
Coronárias normais	20	18	38
Total	105	49	154
$p=0,0265$ OR = 2,468 (IC95% 1,156 a 5,267)			

Tabela 5 - Distribuição dos casos nos grupos com coronariopatia obstrutiva de qualquer grau e ausência de coronariopatia em relação à presença ou não de doença periodontal

a se caracterizar por apresentarem níveis médios mais altos de IL-1 nas fases iniciais e também nas fases mais tardias da SCA, além de níveis médios mais elevados de TNF α nas fases mais tardias. Além disso, pacientes com doença periodontal menos avançada se caracterizaram por uma diminuição mais rápida da resposta inflamatória em comparação aos grupos com DP mais avançada.

A associação estatisticamente significativa entre coronariopatia obstrutiva e presença de doença periodontal ativa sugere fortemente que a doença periodontal deva ser considerada entre os fatores de risco para desenvolvimento de doença coronariana obstrutiva e, conseqüentemente, em face dos aspectos inflamatórios envolvidos, seria fator de risco potencial na etiologia e na instabilização da placa aterosclerótica culminando na síndrome coronária aguda.

Estudos prospectivos, controlados e com maior casuística serão necessários para melhor elucidação desta questão.

Agradecimentos

Agradecimento à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) que financiou esta pesquisa (Processo 01/03808-1).

Referências

1. Brown LJ, Brunelle JA, Kingman A. Periodontal status in the United States, 1988-1991: Prevalence, extent and demographic variation. *J Dent Res* 1996;75:672-83.
2. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russel CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993;306:688-91.
3. Matilla KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Hattunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20:588-92.
4. Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:7-11.
5. Genco R, Chadda S, Grossi S. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a native American population. *J Dent Res* 1997;76:408.
6. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokona PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67(Suppl.):1123-37.
7. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease. NHANES I. *Arch Intern Med* 2000;160:2749-55.
8. Kornman KS, Pankow J, Offenbacher S, Beck J, Di Giovine F, Duff GW. Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *J Periodont Res* 1999;34:353-7.
9. Kornman KS, Duff G W. Candidate genes as potential links between periodontal and cardiovascular diseases. *J Periodont* 2001;6:48-57.
10. Gibson FC, Hong C, Chou H-H, Yumoto H, Chen J, Lien E, et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004;109:2801-06.
11. Li L MD, Messas E, Batista EL, Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation* 2002;105:861-7.
12. Chung HJ, Champagne CME, Southerland JH, et al. Effects of P gingivalis infection on atheroma formation in APoE (±) mice. *J Dent Res* 2000; 79 (Spec.Issue): 313-(Abstr.1358).
13. Lalla E, Lamster IB, Spessor AL, et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates atherosclerosis in APoE null mice. *Circulation* 2000;102(suppl. II):II41-II-42(Abstr.188).
14. Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moodsdorf R, et al. Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR. *J Periodontol* 2002;73:868-70.
15. Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y. Detection of Treponema denticola in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1114-17.
16. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000;71:1554-60.
17. Kowolik MJ, Dowsett SA, Rodrigues J, De La Rosa M, Eckert G. Systemic neutrophil response resulting from dental plaque accumulation. *J Periodont* 2001;72:146-51.
18. Geerts SO, Nys M, de Mol P, Charpentier J, Albert A, Legrand V, et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodont* 2002;73:73-8.
19. Beck JD, Offenbacher S. Relationship among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. *Ann Periodontol* 2002;7:79-89.
20. Ebersole JL, Capelli D, Mathys EC, Steffen MJ, Singer RE, Montgomery M, et al. Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. *Ann Periodontol* 2002;7:102-11.
21. Matilla K, Versanen 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.
22. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in community study. *Arch Intern Med* 2003;163:1172-79.
23. Meurman JH, Janket S, Qvarnström M, Nuutinen P. Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:695-700.
24. D'Áiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready R, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004;83(2):156-60.
25. D'Áiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res* 2004;39:236-41.
26. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Meloani C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *J Clin Periodontol* 2004;31:25-9.
27. Deligiannis EN, Madianos PN, Kadoma W, Marron I, Smith S, Beck JD, et al. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: Prevalence and contribution to elevated C-reactive proteins levels. *Am Heart J* 2004;147:1005-9.
28. Nakamura T, Nitta H, Ishikawa I. Effect of low dose Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide pretreatment on cytokine production by human whole blood. *J Periodontol* 2004;39:129-35.
29. Joshipura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004;83(2):151-5.
30. Meyer MW, Gong K, Herzberg MC, Streptococcus sanguis-induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. *Infect Immun* 1998;66:5906-14.
31. Herzberg MC, Meyer MW. Dental plaque, platelets and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998;3:151-60.
32. Herzberg MC. Coagulation and thrombosis in cardiovascular disease: plausible contributions of infectious agents. *Ann Periodontol* 2001;6:16-9.
33. Papanou NP, Lindhe J. Epidemiologia da Doença Periodontal. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, editores. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 3ª ed. Rio de Janeiro (RJ) : Guanabara-Koogan, 1999.
34. Ainamo J, Bay I. Problems and Proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dental J.* 1975; 25(4):229-35.
35. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodont* 1964;38:610-67.
36. D'Áiuto F, Parkar M, Andreou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol* 2004;31:402-11.
37. Czerniuk MR, Gorska R, Filipiak KJ, Opolski G. Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease. *J Periodontol* 2004;75(7):1020-6.