

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



***OBESIDADE, DOENÇA PERIODONTAL E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA:
INTERRELAÇÕES EM INDIVÍDUOS DA COORTE DE NASCIMENTO DE
1982. PELOTAS – RS, BRASIL.***

TESE DE DOUTORADO

EDUARDO DICKIE DE CASTILHOS

PELOTAS-RS, 2013

EDUARDO DICKIE DE CASTILHOS

***OBESIDADE, DOENÇA PERIODONTAL E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA:
INTERRELAÇÕES EM INDIVÍDUOS DA COORTE DE NASCIMENTO DE
1982. PELOTAS – RS, BRASIL.***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas
como requisito parcial para obtenção do título de
Doutor em Epidemiologia

Orientador: Dr. Bernardo Lessa Horta

Dados de Catalogação da Publicação

C352o	Castilhos, Eduardo Dickie de Obesidade, doença periodontal e inflamação sistêmica: interrelações em indivíduos da coorte de nascimento de 1982. Pelotas – RS, Brasil / Eduardo Dickie de Castilhos ; Bernardo Lessa Horta, orientador. – Pelotas, 2013. 150 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2013. 1. Obesidade. 2. Doença periodontal. 3. Inflamação sistêmica. 4. Estudo de coorte. 5. Revisão sistemática I. Horta, Bernardo Lessa (orient.) II. Título. 4 614.
-------	--

EDUARDO DICKIE DE CASTILHOS

***OBESIDADE, DOENÇA PERIODONTAL E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA:
INTERRELAÇÕES EM INDIVÍDUOS DA COORTE DE NASCIMENTO DE
1982. PELOTAS – RS, BRASIL.***

Banca examinadora

Orientador:

Dr. BERNARDO LESSA HORTA

Examinadores:

Dra. DENISE PETRUCCI GIGANTE

Dr. FLÁVIO FERNANDO DEMARCO

Dr. FERNANDO NEVES HUGO

Suplente:

Dra. MARIA BEATRIZ JUNQUEIRA DE CAMARGO

Dedicatória

À minha esposa e filhos, Fabiola, Bruno e Vítor.

Agradecimentos

Agradeço aos meus familiares, amigos, colegas e demais colaboradores na execução deste trabalho.

1 RESUMO

CASTILHOS, Eduardo Dickie de. **Obesidade, doença periodontal e inflamação sistêmica: interrelações em indivíduos da coorte de nascimento de 1982. Pelotas – RS, Brasil.** Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

Sobrepeso e obesidade estão relacionados a uma série de doenças crônico-degenerativas como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes e câncer. Por outro lado, a associação entre medidas de obesidade e diferentes desfechos periodontais ainda não é clara. O objetivo deste estudo foi: a) realizar uma revisão sistemática das evidências sobre a associação entre obesidade e diferentes desfechos periodontais; b) avaliar a associação entre obesidade e doença periodontal e o efeito mediador da higiene oral, inflamação sistêmica e consumo de carboidratos; c) avaliar a associação entre desfechos periodontais e inflamação sistêmica prévia medida pela proteína C-reativa em adultos jovens. A revisão sistemática foi realizada nas bases de dados Medline, Scopus, Lilacs (BBO), SIGLE e na base de resumos apresentados nos Congressos da International Association of Dental Research (IADR). Os demais estudos foram realizados no banco de dados da coorte de 1982, onde os nascimentos ocorridos em Pelotas no ano de 1982 foram identificados e tem sido acompanhados por inúmeras vezes, contendo informações sobre obesidade, condições de saúde bucal, nível de proteína C-reativa e aspectos socioeconômicos. Na revisão sistemática foram identificados 5246 títulos e incluídos 42 artigos. A estimativa combinada usando modelo com efeito randômico [OR 1,58 (95% CI 1,41 – 1,76)] sugere a existência de associação entre desfechos periodontais e obesidade. Apenas um estudo selecionado avaliou associação com gengivite e cálculo dental. Estudos que utilizaram medidas de periodontite [OR 1,13 (95% CI 1,04 – 1,22)] ou caracterizaram como doença periodontal [OR 1,43 (95% CI 1,25 – 1,63)] mostraram associação com obesidade. No artigo dois, os indivíduos obesos apresentaram maior risco de ter ≥ 2 dentes com sangramento gengival. Porém, após ajuste para fatores de confusão o intervalo de confiança englobou a unidade [OR^{obeso X 2 ou mais dentes} 1,72 (IC 95% 0,95; 3,11)] e o ajuste para eventuais mediadores reduziu a OR [OR 1,38 (IC 95% 0,68; 2,80)]. O risco de apresentar cálculo em obesos foi 10% maior [RP 1,10 (95% IC 1,02, 1,18)]. Maior número de episódios de obesidade entre 15 e 23 anos está associado com a presença de cálculo dental. Bolsa periodontal não teve associação com obesidade. A presença

de nível elevado de proteína C-reativa (3 a 10 mg/l) aos 23 anos está associada a um maior número de dentes com gengivite [RP= 1,22 (IC 95% 1,04;1,44)]e a presença de cálculo [RP= 1,10 (IC 95% 1,03; 1,17)]. Os resultados do presente estudo sugerem que cálculo dentário apresentou associação com estado inflamatório sistêmico prévio, sugerindo que possa ser uma manifestação precoce de doenças periodontais.

2 ABSTRACT

CASTILHOS, Eduardo Dickie de. **Obesidade, doença periodontal e inflamação sistêmica: interrelações em indivíduos da coorte de nascimento de 1982. Pelotas – 9S, Brasil.** Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

Overweight and obesity are related to chronic diseases such as cardiovascular disease, hypertension, diabetes and cancer. The association between different measures of obesity and periodontal outcomes is unclear. The aims of this study were to: a) conduct a systematic review of the evidence on the association between obesity and different periodontal outcomes, b) assess the association between obesity and periodontal disease and the mediating effect of oral hygiene, systemic inflammation and carbohydrate consumption, c) evaluate the association between periodontal inflammation and systemic outcomes measured by prior C-reactive protein in young adults. A systematic review was performed in Medline, Scopus, Lilacs (BBO), SIGLE and base abstracts submitted to Congress of the International Association of Dental Research (IADR). The remaining analysis were conducted in the 1982 cohort. In 1982, the hospital births in Pelotas were identified and have been accompanied by several times, collecting information on obesity, oral health status, level of protein C –reactive and socioeconomic aspects. The systematic review identified 5246 titles and included 42 papers. The pooled estimate using random effects model [1.58 (95% CI 1.41 to 1.76)] suggests the existence of an association between obesity and periodontal outcomes. Only one study evaluated selected association with gingivitis and dental calculus. Studies using measures of periodontitis [1.13 (95% CI 1.04 to 1.22)] or of periodontal disease [1.43 (95% CI 1.25 to 1.63)] were associated with obesity. Article two observed that obese individuals had higher risk of having ≥ 2 teeth with gingival bleeding. However, after adjustment for confounders confidence interval encompassed unity [OR^{obese X 2 or more teeth} 1.72 (95% CI 0.95, 3.11)] and the adjustment for possible mediators further reduced the OR [OR 1.38 (95% CI 0.68, 2.80)]. The risk of dental calculus among obese subjects was 10% higher [OR 1.10 (95% CI 1.02, 1.18)]. Higher number of episodes of obesity between 15 and 23 years was associated with the presence of dental calculus. Periodontal pockets was not associated with obesity. The presence of high level of C-reactive protein (3 to 10 mg / l) at 23 years is associated with a greater number of teeth with gingivitis [PR = 1.22 (95% CI 1.04, 1.44)] and the presence of calculus [PR = 1.10 (95% CI 1.03, 1.17)]. The results of this study suggest that dental calculus was associated with systemic inflammatory state prior suggesting that it may be an early manifestation of periodontal diseases.

3 LISTA DE FIGURAS

Projeto

Figura 1-	Corte esquemático de maxilar indicando estruturas dentárias e do periodonto.	30
Figura 2 -	Critérios do índice periodontal comunitário, Organização mundial de saúde, 1997.	40
Figura 3 -	Critérios do índice de perda de inserção periodontal, Organização mundial de saúde. 1997	41
Figura 4 -	Desenho esquemático da distribuição dos dentes índices para realização do índice CPI e seus respectivos sextantes.	42

Artigo 1

Figura 1 -	Fluxograma da seleção dos artigos. O quadro descreve o processo de seleção dos artigos incluídos na revisão passo a passo.	95
Figura 2 -	Estimativa global combinada de risco entre medidas de obesidade e desfechos periodontais.	96
Figura 3 -	Gráfico de funil para a associação entre obesidade e doença periodontal com teste de Egger.	97

4 LISTA DE TABELAS

Projeto		
Tabela 1 -	Descrição dos acompanhamentos da coorte de 1982 segundo ano, amostra estudada, e tema principal entre 1982 e 2006 – Pelotas.	61
Tabela 2 -	Cálculo do poder do estudo segundo risco relativo para prevalência de cálculo dental estimada de 15% na amostra.	71
Tabela 3 -	Cálculo do poder do estudo segundo risco relativo para prevalência de bolsa periodontal estimada de 3% entre não expostos(n=880)	72
Tabela 4 -	Cálculo do poder do estudo segundo risco relativo de nível de proteína C reativa elevado para prevalência de gengivite estimada de 40% na amostra.	72
Artigo 1		
Tabela 1 -	Característica dos estudos incluídos na revisão.	98
Tabela 2 -	Obesidade e desfechos periodontais: Metanálise de efeitos aleatórios de desfechos periodontais por subgrupo.	110
Tabela 3 -	Meta-regressão de covariáveis entre Obesidade e desfechos periodontais.	112
Artigo 2		
Table 1 -	Distribution of studied sample according to demographic, socioeconomic, health behavior and oral hygiene variable at 23 and 24 years of age. Pelotas, RS.	117
Table 2 -	Crude and adjusted Odds Ratios for number of teeth with gingivitis for 24 years according to obesity measurements. Pelotas, RS (2006).	118
Table 3 -	Crude and adjusted prevalence ratios for presence of calculus at 24 years according to obesity measurements. Pelotas, RS (2006).	119
Table 4 -	Crude and adjusted prevalence ratios for presence of periodontal pockets at 24 years according to obesity measurements. Pelotas, RS.	119
Artigo 3		
Tabela 1 -	Distribuição da amostra segundo variáveis sociodemográficas, e de saúde aos 23/24 anos. Pelotas, RS.	134
Tabela 2 -	Porcentagem de indivíduos com proteína c-reativa entre 3,01 e 10 mg/l segundo variáveis demográficas, socioeconômicas e de saúde. Pelotas, RS.	136
Tabela 3 -	Razão de prevalência bruta e ajustada para gengivite segundo medidas de Proteína C-reativa. Pelotas, RS.	138
Tabela 4 -	Razão de prevalência bruta e ajustada para cálculo dental segundo medidas de Proteína C-reativa. Pelotas, RS.	139
Tabela 5 -	Razão de prevalência bruta para bolsa periodontal segundo medidas de Proteína C-reativa. Pelotas, RS.	140

Sumário

1. RESUMO	6
2. ABSTRACT	8
3. LISTA DE FIGURAS	9
4. LISTA DE TABELAS	10
5. APRESENTAÇÃO	13
6. PROJETO	15
7. RESUMO DO PROJETO	17
8. ARTIGOS DA TESE	18
9. INTRODUÇÃO	19
10. REVISÃO DA LITERATURA	21
10.1 INFLAMAÇÃO	21
10.1.1 Conceitos gerais	21
10.1.2 Proteína C reativa	21
10.2 OBESIDADE	24
10.2.1 Tecido adiposo e processo inflamatório	25
10.3 DOENÇA PERIODONTAL	29
10.3.1 Anatomia e histologia do periodonto	29
10.3.2 Doenças periodontais	30
10.3.3 Gengivite	31
10.3.4 Periodontite	33
10.3.5 Medidas de doença periodontal	38

10.3.6	Sangramento a sondagem	39
10.3.7	Presença de cálculo dental	39
10.3.8	Profundidade de bolsa periodontal.....	40
10.3.9	Nível de inserção clínica ou perda de inserção periodontal ...	41
10.3.10	Definição de caso.....	42
10.4	OBESIDADE E DOENÇA PERIODONTAL	44
10.5	DOENÇA PERIODONTAL E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA	51
10.5.1	Gengivite e inflamação sistêmica	51
10.5.2	Periodontite e inflamação sistêmica	51
11.	JUSTIFICATIVA.....	54
12.	OBJETIVOS.....	56
12.1	Geral	56
12.2	Específicos	56
13.	HIPÓTESES	57
14.	METODOLOGIA	58
14.1	POPULAÇÃO EM ESTUDO	58
14.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	60
14.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	61
14.4	VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	61
14.4.1	Desfechos	61
14.4.2	Exposições.....	62
14.4.3	Fatores de confusão.....	64
14.5	ASPECTOS ÉTICOS	65

14.6	COLETA DE DADOS	65
14.6.1	Treinamento de pessoal.....	66
14.6.2	Digitação e validação	66
14.6.3	Controle de qualidade	67
14.7	ANÁLISE DOS DADOS.....	67
14.8	ARTIGO DE REVISÃO.....	69
14.8.1	METODOLOGIA DO ARTIGO DE REVISÃO.....	69
14.9	CÁLCULO DO PODER DO ESTUDO	70
15.	CRONOGRAMA	72
16.	FINANCIAMENTO	73
17.	REFERÊNCIAS	74
18.	MODIFICAÇÕES NO PROJETO	79
19.	Artigo 1 – Formatado para submissão à revista “Cadernos de Saúde Pública”.....	81
20.	Artigo 2 - Publicado em Journal of Clinical Periodontology 2012 August; 39(8): 717–724	112
21.	Artigo 3 – Formato para submissão à revista “Cadernos de Saúde Pública”.	121
22.	TRABALHO DE CAMPO.....	141
23.	COMUNICADO PARA A IMPRENSA	145
24.	CONCLUSÕES GERAIS	148
	APÊNDICE 1.....	150

5 APRESENTAÇÃO

Esta tese segue o modelo proposto pelo programa de pós-graduação em epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas.

Este volume é composto pelo projeto de pesquisa aprovado na qualificação em 2010, acompanhado de uma seção com as modificações realizadas no decorrer da execução do projeto seguido dos artigos elaborados no decorrer do período de doutoramento.

Os artigos “Inflamação sistêmica e desfechos periodontais em adultos jovens” e “Medidas de obesidade e desfechos periodontais: Revisão sistemática e metanálise” estão formatados para submissão para os Cadernos de Saúde Pública. O artigo “Association between obesity and periodontal disease in Young adults: a population-based birth cohort” foi publicado no Journal of Clinical Periodontology.

6 PROJETO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO
DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA

***OBESIDADE, DOENÇA PERIODONTAL E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA:
INTERRELAÇÕES EM INDIVÍDUOS DA COORTE DE NASCIMENTO DE 1982.
PELOTAS – RS, BRASIL.***

Projeto de Pesquisa

Doutorando EDUARDO DICKIE DE CASTILHOS

Orientador BERNARDO LESSA HORTA

JUNHO DE 2010

7 RESUMO

O presente projeto tem por objetivos: a) Investigar a associação entre obesidade medida através de índice de massa corporal e doenças periodontais medidas através do índice periodontal comunitário em adultos jovens; b) Investigar a associação entre doenças periodontais medidas através do índice periodontal comunitário e inflamação sistêmica medida através de nível de proteína C reativa em adultos jovens; c) Realizar revisão sistemática sobre a associação entre sobrepeso e obesidade e doenças periodontais. Em 1997 (aos 15 anos de idade), uma subamostra dos indivíduos pertencentes a coorte dos nascidos em Pelotas no ano de 1982, residentes em 27% dos setores censitários da cidade de Pelotas foi sorteada para ser visitada. Participaram do estudo de saúde bucal 888 jovens. Em 2006 (aos 24 anos de idade), um novo estudo de saúde bucal foi realizado com os mesmos participantes sendo reexaminados 720 adultos. Os participantes da coorte foram avaliados quanto à presença de doença periodontal em 1997 utilizando o Índice Periodontal Comunitário em dez dentes específicos enquanto em 2006 os critérios foram aplicados a todos os dentes dos participantes. Este grupo também possui informações relativas à obesidade/sobrepeso e fatores associados. O marcador de inflamação sistêmica proteína C reativa foi mensurado em 652 indivíduos. Serão realizadas avaliações longitudinais buscando identificar a associação entre a condição nutricional e a incidência de doença periodontal assim como verificar a condição periodontal na adolescência e adultícia e sua associação com a presença de inflamação sistêmica através de níveis de proteína C reativa.

8 ARTIGOS DA TESE

- Doença periodontal e obesidade: uma revisão sistemática.
- Obesidade e doença periodontal em adultos jovens.
- Experiência de doença periodontal e níveis de proteína C reativa em adultos jovens.

9 INTRODUÇÃO

Os países de média e baixa renda apresentam-se em um estágio da transição epidemiológica, caracterizado pela coexistência de doenças infecciosas, causas externas e aumento de doenças não transmissíveis entre as principais causas de óbito (Lopez, Mathers et al. 2006). No Brasil, embora este processo apresente características peculiares e diferenças regionais, em 1998 o diabetes mellitus, as doenças isquêmicas do coração e as doenças cerebrovasculares englobavam 14,7% do total de anos de vida perdidos por morte prematura ou incapacidade (índice DALY). Neste mesmo período, 66,7% da carga de doença no Brasil foi devido a doenças crônico-degenerativas, característica típica de países de alta renda (Schramm, Oliveira et al. 2004). Em 2008, as principais causas de óbito na população adulta foram as doenças do aparelho circulatório (31,8% dos óbitos), neoplasias (16,6%), causas externas (11,3%) doenças do aparelho respiratório (10,1%) e as doenças endócrinas (6,3%)¹.

Sobrepeso e obesidade estão relacionados a uma série de doenças crônico-degenerativas como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes e câncer (Guh, Zhang et al. 2009). O estudo da carga global de doenças e fatores de risco estimou que 4,2% das mortes mundiais em 2001 foram decorrentes do sobrepeso e obesidade. Para os países de alta renda, o sobrepeso e a obesidade foram responsáveis por cerca de 7,2% dos óbitos, enquanto que nos países de média e baixa renda este percentual foi de 3,6% (Lopez, Mathers et al. 2006). A

¹www.datasus.gov.br acessado em 01/06/2010

obesidade estaria relacionada a um estado inflamatório sistêmico que seria responsável pela instalação e agravamento das doenças crônicas (Brooks, Blaha et al.).

A exemplo de outras doenças, sobrepeso e a obesidade também estão associadas às alterações bucais (em especial as doenças periodontais). Evidências sugerem maior risco de desenvolver doença periodontal em indivíduos obesos (Ekuni, Yamamoto et al. 2008, Dalla Vecchia, 2005 #60). É importante salientar que a maioria dos trabalhos que avaliaram esta associação tem delineamento transversal e portanto não são capazes de avaliar a relação temporal entre exposição e desfecho.

Outros estudos sugerem que a inflamação decorrente das doenças periodontais também pode interferir na condição geral de saúde dos indivíduos, estabelecendo ou agravando um quadro inflamatório sistêmico. Metanálise que avaliou a associação entre doença periodontal e proteína C reativa (utilizado como marcador de inflamação sistêmica) relatou que os níveis de proteína C reativa eram em média 1.56mg/l ($p < 0.001$) maiores entre os indivíduos com doença periodontal do que entre controles (Paraskevas, Huizinga et al. 2008).

É importante avaliar as evidências de estudos longitudinais que permitam esclarecer a direção das associações, ou seja, verificar se a pré-existência de sobrepeso ou obesidade na adolescência aumenta o risco de ocorrência de doença periodontal em indivíduos adultos ou o contrário. Além disso, os estudos longitudinais também permitem avaliar se a presença de doença periodontal está associada a níveis posteriores de proteína C reativa ou vice-versa.

10 REVISÃO DA LITERATURA

10.1 INFLAMAÇÃO

10.1.1 Conceitos gerais

Inflamação é fundamentalmente uma resposta protetora cujo objetivo final é livrar o organismo de uma agressão (p.ex. microorganismos, toxinas, trauma) e/ou das suas conseqüências (p.ex. células, tecidos necróticos), desencadeando reações locais ou sistêmicas com o objetivo de destruir, diluir ou conter o agente lesivo. Por outro lado, evidências sugerem que algumas destas reações estariam associadas à ocorrência de doenças crônicas degenerativas (Robbins, Kumar et al. 2002).

A resposta inflamatória sistêmica tem sido chamada de resposta de fase aguda, apesar de estar presente tanto em processos inflamatórios crônicos como agudos. (Ceciliani, Giordano et al. 2002). A inflamação sistêmica geralmente se caracteriza pela presença de febre, leucocitose com neutrofilia e elevado número de células jovens. Também ocorre hipoferremia, hipoalbuminemia e aumento sérico das proteínas de fase aguda, como a Albumina sérica A (SAA), proteína C reativa e a ferritina (Baumann and Gauldie 1994). As proteínas de fase aguda são aquelas cuja concentração plasmática se altera em pelo menos 25% durante os processos inflamatórios (Gabay and Kushner 1999).

10.1.2 Proteína C reativa

A proteína C reativa é uma das proteínas de fase aguda que se elevam em resposta as infecções agudas e danos teciduais sendo usada tradicionalmente na clínica para diagnóstico e monitoramento de doenças autoimunes e infecciosas (Volanakis 2001; Vickers, Green et al. 2002). O desenvolvimento de métodos de medição de alta sensibilidade para a proteína C reativa permitiram a detecção de

variações pequenas nos níveis plasmáticos (0,01mg/l) possibilitando também sua utilização como marcador de inflamação crônica de baixa intensidade. Os níveis da proteína C reativa são influenciados pelo nível de citocinas inflamatórias, sendo a Interleucina-6 (IL-6) a indutora primária e principal reguladora (Volanakis 2001; Vickers, Green et al. 2002). A proteína C reativa parece ter importante papel no sistema imune inato, sendo responsável por desencadear fagocitose, aglutinação, edema capsular em bactérias e fixação de proteínas do complemento (Volanakis 2001; Pepys and Hirschfield 2003).

Evidências sugerem que os níveis elevados de proteína C reativa têm associação positiva com a incidência de doenças crônicas (Kaptoge, Di Angelantonio et al.; Buckley, Fu et al. 2009). Por outro lado esta associação não tem sido observada em estudos que utilizaram o paradigma da randomização mendeliana, que observaram que um polimorfismo que está associado positivamente com os níveis de proteína C reativa não estava associado com o risco de doença cardiovascular (Davey Smith, Harbord et al. 2004). Por outro lado, neste mesmo estudo, os níveis de proteína C reativa estiveram associados com o risco de doença cardiovascular. Sugerindo, portanto, que a proteína C reativa é um marcador do processo inflamatório ligado ao desenvolvimento de doença cardiovascular, mas não um fator de risco independente. (Davey Smith, Harbord et al. 2004; Miller, Zee et al. 2005; Suk, Ridker et al. 2005). Revisões sistemáticas de estudos de coorte relataram que não existiam evidências suficientes de que intervenções que reduzam o nível de proteína C reativa previnam a ocorrência de doenças coronarianas (Kaptoge, Di Angelantonio et al.; Buckley, Fu et al. 2009). Outra revisão relatou que o uso de estatinas estaria relacionado a redução dos níveis de proteína C reativa e proteção contra eventos coronarianos, mas tem sido apontado que grande parte do efeito é

decorrente da redução de colesterol LDL. (Mora, Glynn et al.). Apesar dos estudos evidenciarem que a proteína C reativa não é fator de risco independente para doenças cardiovasculares, sua utilização como marcador de processo inflamatório é recomendada (Pearson, Mensah et al. 2003).

Macy e colaboradores acompanharam 26 indivíduos saudáveis coletando amostras de sangue a cada três semanas durante seis meses. A avaliação longitudinal de níveis de proteína C reativa nestes indivíduos identificou uma clara tendência de estabilidade nos valores desse marcador inflamatório (Macy, Hayes et al. 1997). Resultados similares foram obtidos no estudo de Shemesh em um grupo de aborígenes Australianos em um intervalo médio de aproximadamente dois anos. Comparando os resultados do estudo de base e o acompanhamento, a distribuição das medidas foi similar, as médias de Proteína C reativa não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p=0,22$) e as medidas apresentaram correlação positiva. Quando os valores de proteína C reativa foram categorizados, não foram identificadas mudanças nas proporções das categorias ao longo do tempo (Shemesh, Rowley et al. 2009).

Apesar da sua estabilidade ao longo do tempo, os níveis de proteína C reativa nos indivíduos pode variar de acordo com sexo, nível socioeconômico, tabagismo, estado nutricional, consumo de álcool e gordura, distúrbios psiquiátricos menores (Nazmi, Oliveira et al. 2008) e estações do ano (Chiriboga, Ma et al. 2009).

10.2 OBESIDADE

A prevalência de obesidade vem aumentando em escala mundial (Popkin and Gordon-Larsen 2004). No Brasil, em 2006, o estudo de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

(VIGITEL)(Gigante, de Moura et al. 2009) encontrou prevalência de sobrepeso e obesidade de 47,3% e 11,3% para homens e 38,8% e 11,5% para mulheres com idade maior ou igual a 18 anos e residentes nas capitais dos estados brasileiros. No estudo de coorte de nascimento em 1982, na cidade de Pelotas, a prevalência de sobrepeso e obesidade foi respectivamente de 28,9% e 8,2% no acompanhamento aos 23 anos (Gigante, Minten et al. 2008), nos homens a renda familiar esteve positivamente associada com a prevalência de obesidade, enquanto que nas mulheres esta relação foi inversa. Estudo transversal de base populacional realizado em Pelotas, no ano de 2000, também observou que a associação entre obesidade e sobrepeso e condição socioeconômica foi modificada de acordo com o sexo. Mulheres com maior nível socioeconômico apresentaram menor prevalência de obesidade, enquanto nos homens o risco de obesidade foi maior nos indivíduos situados na categoria intermediária de renda (Gigante, Dias-da-Costa et al. 2006).

Segundo a OMS, obesidade é o acúmulo excessivo de gordura no organismo em quantidade que pode comprometer a saúde (World Health Organization 1995). É importante destacar que fatores tais como retenção de líquido e aumento da massa muscular pode resultar em aumento de peso sem caracterizar obesidade(Barbany and Foz 2002). Mas, em adultos, a massa gorda corporal é a principal causa de variação de peso (World Health Organization 1995) e por este motivo o peso corporal de acordo com a altura tem sido utilizado para definir a ocorrência de obesidade. Mais especificamente, tem sido utilizado o Índice de Massa Corporal (IMC) que é obtido através do cálculo da razão entre o peso em quilos pelo quadrado da altura em metros (1998; WHO Expert Consultation 2004).

Para as idades de 5 a 19 anos, a Organização Mundial de Saúde (World Health Organization 2007) elaborou padrões de referência em escores-z do índice

de massa corporal. As crianças e adolescentes são consideradas obesas ou com sobrepeso quando apresentam IMC para a idade maior que 2 e 1 desvios padrões respectivamente. O valor de referência para desnutrição é menos dois desvios padrões do IMC para a idade. Esses valores equivalem aos pontos de corte para adultos (quadro 1) na idade de 19 anos.

Quadro 1 – Classificação e definição de sobrepeso e obesidade para adultos segundo Índice de Massa corpórea.

Classificação	Índice de Massa Corporal
Desnutrido	< 18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25.0-29.9
Obeso classe I	30.0-34.9
Obeso classe II	35.0-39.9
Obeso classe III	≥ 40

10.2.1 Tecido adiposo e processo inflamatório

Durante muitos anos o tecido adiposo foi considerado como sendo um tecido inerte com função estrita de armazenamento de triglicerídeos. Atualmente, tem sido reconhecido que este tecido tem características de órgão endócrino, secretando fatores imunomoduladores e desempenhando papel importante na regulação metabólica e biologia vascular. O tecido adiposo contém adipócitos, pré-adipócitos e macrófagos, secretando mais de 50 moléculas biotivas genericamente conhecidas como adipocinas. Muitas destas adipocinas têm ação local enquanto outras atuam através da circulação no fígado, músculos e endotélio (Greenberg and Obin 2006).

Em indivíduos obesos ocorre aumento no número e tamanho dos adipócitos que não é acompanhado pelo aumento na quantidade de vasos sanguíneos e terminações nervosas. Esta expansão também leva a migração de macrófagos

através de diferentes estímulos como das quimiocinas sintetizadas por adipócitos (Coppack 2005). Diferentes proteínas são liberadas pelo tecido adiposo como interleucina-6(IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e adipocinas. Segundo Weinsberg e colaboradores (2003) o número de macrófagos no tecido adiposo é diretamente proporcional a adiposidade em humanos e o IMC é um forte preditor de expressão do gene CD-68 específico de macrófagos. Os macrófagos são mediadores primários da resposta imune inata e tem papel importante na adaptação da imunidade. Além de reconhecer e fagocitar corpos estranhos, os macrófagos liberam proteínas antimicrobianas, moléculas quimiotáticas para outras células inflamatórias e antígenos para linfócitos. Dentre as moléculas liberadas pelos macrófagos pode-se destacar TNF α e IL-6, as quais são responsáveis, entre outros efeitos, pela produção de proteínas de fase aguda.

Além disso, vários mediadores inflamatórios como as adipocinas produzidos por adipócitos podem contribuir para inflamação local e sistêmica. Adiponectina, leptina, resistina e visfatina são as principais adipocinas envolvidas no processo inflamatório decorrente de obesidade (Tilg and Moschen 2006).

Adiponectina é uma adipocina principalmente secretada pelo tecido adiposo. Ao contrário de outras adipocinas como leptina, resistina e visfatina, indivíduos obesos apresentam menores concentrações de adiponectina. Embora esta reação paradoxal não esteja completamente esclarecida, estudos indicam que hiperlipidemia e hiperinsulinemia decorrentes da obesidade são responsáveis pela redução dos níveis plasmáticos de adiponectina(Bobbert, Weicht et al. 2009). Esta diminuição dos níveis de adiponectina estaria associada a alguns dos efeitos adversos da obesidade. Diversos estudos mostram que este hormônio pode atuar como um sensibilizador a insulina, reduzindo os níveis de glicose plasmática,

inibindo a gliconeogênese no fígado e ativando a oxidação dos ácidos graxos livres pelas células musculares esqueléticas. A adiponectina tem ainda um papel anti-inflamatório induzindo a produção de citocinas como IL-10 e antagonista do receptor IL-1 (IL-1Ra) e suprimindo a produção de interferon por macrófagos sensibilizados por lipo-polissacarídeos. Ao reduzir os níveis de adiponectina, a obesidade está facilitando o desenvolvimento da resistência a insulina (Stofkova 2009).

Outra adipocina secretada pelo tecido adiposo é a leptina, que atua no hipotálamo influenciando na ingestão de alimentos, estimulando a sensação de saciedade. Além de reduzir a ingestão de alimentos a leptina estimula o incremento na taxa metabólica. Ratos alterados geneticamente para não secretar leptina, quando suplementados com esse hormônio, reduziram a ingestão de alimentos, aumentaram a taxa metabólica e perderam peso. Porém, em humanos obesos, o papel regulatório da leptina é mais complexo, embora a secreção de leptina aumente em indivíduos muito obesos, ao nível celular ocorre o desenvolvimento de resistência aos estímulos desse hormônio. Em indivíduos obesos, o aumento na produção de leptina resulta em aumento de monócitos circulantes, aumento de secreção por macrófagos de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-6 e IL-12) (Stofkova 2009).

A resistina é outra citocina e tem efeito pró-inflamatório estimulando a expressão de TNF e IL-6 por células mononucleares na circulação periférica em camundongos. Em humanos, estimula a produção por diferentes tipos de células de outras citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-1, IL-6, e IL-12. Em indivíduos obesos ocorre um aumento nos níveis plasmáticos de resistina, aumentando assim o estímulo pró-inflamatório (Stofkova 2010).

Visfatina é uma adipocina que apresenta efeito mimético/sensibilizador da insulina. Sua produção e importância fisiológica em condições como obesidade não estão completamente esclarecidos. A visfatina tem propriedades inflamatórias, estimulando a produção de citocinas anti e pro-inflamatórias como IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-1Ra em monócitos. Seus efeitos pró-inflamatórios em células endoteliais também podem influenciar o processo de aterosclerose induzindo produção de ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, IL-8, IL-6, MCP-1, fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF- 2), e produção de metaloproteinases MMP-2/-9 (Stofkova 2010) As evidências relacionando os níveis plasmáticos desta adipocina com a obesidade são controversas, enquanto três estudos observaram aumento em mulheres adultas (Zahorska-Makierviks, 2007), adolescentes (Jin, Jiang et al. 2008) e crianças (Davutoglu, Ozkaya et al. 2009), Pagano(Pagano, Pilon et al. 2006) observou o oposto em indivíduos adultos. Revisão de literatura sobre visfatina destacou que estudos experimentais com animais também relataram resultados controversos (Stofkova 2010).

Além das adipocinas, conforme discutido anteriormente, o tecido adiposo secreta também proteínas de fase aguda. A proteína C reativa está positivamente relacionada com o índice de massa corporal e a obesidade abdominal. TABUR e cols(Tabur, Torun et al. 2010) observaram que indivíduos com síndrome metabólica não-diabética apresentaram níveis de proteína C reativa elevados em comparação ao grupo controle. Também foi observada correlação positiva entre níveis de proteína C reativa e IMC. No estudo de coorte de Pelotas, a proteína C reativa apresentou correlação positiva com o ganho de peso entre 18 e 23 anos de idade. No modelo ajustado para idade, peso inicial e fatores de confusão (como cor da pele e altura materna), para cada incremento no escore-z de ganho de peso dos 18 aos

23 anos era esperado um aumento nos níveis de proteína C reativa de 52% nas mulheres e 78% nos homens. (Nazmi, Gonzalez et al. 2009).

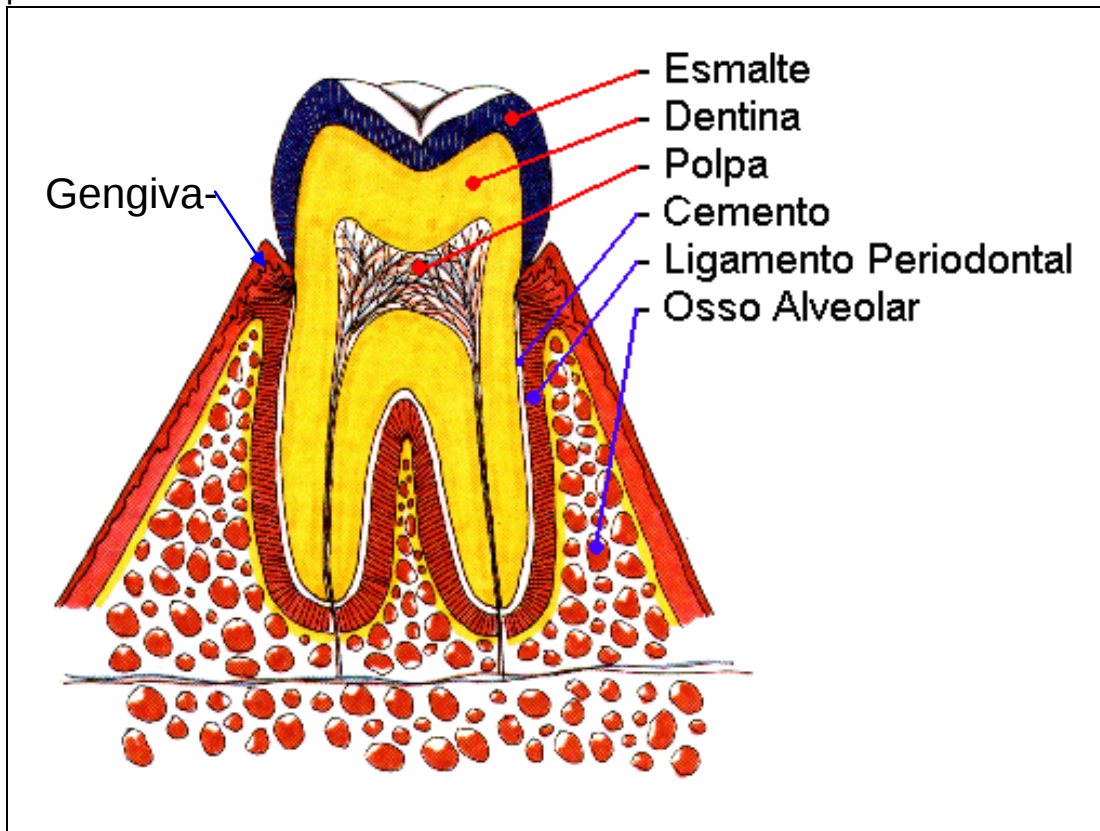
10.3 DOENÇA PERIODONTAL

Nesta seção do projeto serão descritas as características do tecido periodontal, a classificação das doenças periodontais, fatores associados à gengivite e periodontite bem como os métodos empregados para mensuração das doenças periodontais e suas limitações.

10.3.1 Anatomia e histologia do periodonto

O periodonto compreende a gengiva, ligamento periodontal, o cemento radicular, o osso e o processo alveolar (Figura 1). Gengiva é a mucosa mastigatória que recobre o processo alveolar e circunda a porção cervical dos dentes, ficando justaposta a superfície dentária. O ligamento periodontal é um tecido conjuntivo frouxo que une o cemento radicular ao osso alveolar e tem como função distribuir e reabsorver forças durante a mastigação. O cemento é um tecido calcificado especializado que cobre as superfícies dentárias radiculares e é responsável pela inserção das fibras do ligamento periodontal na raiz dentária. O osso alveolar é parte da maxila ou mandíbula que dá suporte aos dentes (Lindhe 1992).

Figura 1 – Corte esquemático de maxilar indicando estruturas dentárias e do periodonto.



Fonte:odontogeral.kit.net/anatomia.html

10.3.2 Doenças periodontais

As doenças periodontais incluem alterações crônicas inflamatórias que afetam os tecidos de suporte dentário, podendo ter características destrutivas. A Associação Americana de Periodontia classifica as doenças periodontais em duas grandes seções (gengivites e periodontites) e nas seguintes categorias(Armitage 1999):

- **Gengivites**
 - Doenças gengivais induzidas por placa bacteriana
 - Doenças gengivais não induzidas por placa bacteriana
- **Periodontites**
 - Periodontite crônica
 - Periodontite agressiva
 - Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas

- Doenças periodontais necrotizantes
- Abscessos do periodonto
- Periodontite associada com lesões endodonticas
- Condições ou deformidades adquiridas

10.3.3 Gengivite

Gengivite é a resposta inflamatória a uma infecção resultante do acúmulo de placa bacteriana na margem gengival (Loe, Theilade et al. 1965). A reação inflamatória pode variar de alterações subclínicas com aumento do aporte sanguíneo no plexo microvascular subjacente ao epitélio da margem gengival até inflamação crônica com amplo infiltrado inflamatório, vasculite aumentada, proliferação vascular e destruição tecidual (Lindhe and Rylander 1975).

A classificação atual das doenças periodontais, proposta pela Academia Americana de Periodontia, apresenta um item denominado doenças gengivais o qual é subdividido em: doenças gengivais induzidas por placa bacteriana e; lesões gengivais não induzidas por placa bacteriana (Mariotti and Rumpf 1999). As doenças gengivais induzidas por placa são subdivididas segundo a etiologia em associadas somente a placa dentária, modificadas por fatores sistêmicos, modificadas por medicações ou desnutrição. Entre os fatores sistêmicos são destacados as alterações endócrinas na puberdade, as decorrentes da gravidez e diabetes mellitus, e a gengivite modificada por medicação associada ao uso de contraceptivos orais (Armitage 1999).

O cálculo dentário consiste na placa bacteriana (biofilme) mineralizada (White 1997). A superfície do cálculo está sempre coberta por uma camada de microorganismos não-mineralizados (Jin and Yip 2002). A revisão de literatura

realizada por White (White 1997) verificou que a formação de cálculo está associada a qualidade de higiene bucal e acesso à serviços odontológicos. Destacou ainda que a formação do cálculo começa a ocorrer no início da adolescência e que em adultos de diferentes populações a prevalência varia de 70 à 100% da população. Estudos clínicos apontam que o cálculo isoladamente não está correlacionado com a gengivite, embora o acúmulo de placa bacteriana na superfície seja favorecido. Esse fato ajuda a esclarecer resultados comuns de estudos epidemiológicos de correlações significativas entre placa bacteriana, cálculo dental e gengivite (White 1997).

10.3.3.1 Fatores de risco da gengivite

Existe consenso na literatura que o principal fator de risco para desenvolvimento de gengivite nos seres humanos é o acúmulo de placa bacteriana (biofilme) na superfície dentária (Burt 2005). A presença de cálculo dental também está relacionada com a manifestação de gengivite, principalmente por favorecer o acúmulo de biofilme na interface gengiva/superfície dentária (White 1997).

10.3.4 Periodontite

Os diferentes tipos de periodontite apesar de terem etiologia, história natural e resposta diferenciada a terapias, tem em comum a histopatologia e os mecanismos de destruição e regeneração tecidual. A periodontite consiste na progressão da infecção e resposta inflamatória em direção ao ligamento periodontal resultando na sua destruição parcial ou total (Page, Offenbacher et al. 1997). A forma mais comum de periodontite que atinge adultos e jovens é denominada de periodontite crônica (Armitage 1999).

A prevalência da periodontite crônica varia significativamente entre as populações em parte devido a diferenças demográficas e exposição a fatores de risco, e também devido a diferenças metodológicas quanto aos instrumentos de mensuração, definições do desfecho além de inadequação no delineamento dos estudos (Albandar 2005).

Em estudo realizado nos Estados Unidos em 1986-87, que examinou uma amostra representativa de adolescentes escolares, foram examinados 14.013 indivíduos. A prevalência de periodontite em adolescentes de 13-15 e 16-17 anos foi de 0,4% e 0,8% na forma agressiva e 2,3% e 3,2 % na forma crônica, respectivamente (Albandar, Brown et al. 1997).

No levantamento nacional de saúde bucal realizado no Brasil em 2002-2003 (MS 2003), foram avaliados 7.772 adolescentes com idade de 15 a 19 anos quanto à condição periodontal. A prevalência de bolsa periodontal (4 ou mais milímetros), que é um parâmetro de doença periodontal, foi de 1,34%, variando entre 2,16% na região norte e 0,91% na região sul.

10.3.4.1 Fatores de risco da periodontite

Albandar(Albandar 2005) revisou 118 artigos e relatou que os principais fatores de risco para periodontite são: idade, sexo, condição socioeconômica, etnia/raça/cor da pele, microorganismos específicos, higiene bucal, tabagismo, doenças sistêmicas e polimorfismos genético.

10.3.4.1.1 Cor da pele, raça e etnia.

A severidade da periodontite é influenciada pela raça/etnia das pessoas, embora o mecanismo exato não tenha sido completamente entendido. A partir das observações de Poulton e colaboradores (Poulton, Caspi et al. 2002) de que a

exposição continuada ao baixo nível socioeconômico está relacionada a certos comportamentos em saúde, e uma vez que nível socioeconômico está associado a cor da pele, tem sido sugerido que parte do efeito de raça seja mediado pelas desigualdades socioeconômicas ou comportamentais (Albandar 2005).

O estudo NHANES foi realizado nos anos de 1999-2000, 2001-2002 e 2003-2004 e foi feito o exame bucal dos indivíduos com 17 anos ou mais. Os participantes classificados como pretos tiveram maior prevalência de periodontite (7,2%) do que a observada em mexicanos e brancos, respectivamente, 4,4% e 3,0% ($p < 0,01$). Raça/etnia foi associada independentemente a periodontite quando controlado para tabagismo, diabetes, última visita ao dentista, idade, sexo, estado civil, ordem de nascimento e ano do estudo ($OR = 2.66$ (IC 95% 2.03–3.47)). Controlando para renda e nível educacional houve redução no risco, mas permaneceu significativo ($OR = 1.94$ (IC 95% 1.46–2.58)) (Borrell and Crawford 2008) sugerindo portanto que esta associação não é totalmente explicada pelas diferenças econômicas e comportamentais entre os grupos étnicos.

Estudo realizado no Brasil nos anos de 2002 e 2003 avaliou uma amostra representativa da população brasileira adulta com idade entre 35 e 44 anos. A razão de odds para doença periodontal em indivíduos classificados como pardos ou pretos foi respectivamente de 1.5 (IC 95% 1.2 - 1.8) e $OR = 1.6$ (IC 95% 1.2 - 2.1), após controle para sexo, idade, escolaridade, renda per capita e região do país. (Peres, Antunes et al. 2007).

Em estudo realizado nos 14 municípios da região metropolitana de Porto Alegre em 2005, foi examinada uma amostra representativa da população adulta de 853 indivíduos dentados com idade de 30 a 103 anos. A análise logística multinomial

bruta identificou cor da pele como fator de risco para periodontite localizada (Razão de Risco Relativo[RRR]=1.4 (IC 95% 1.1 – 1.8)) e generalizada (RRR=2.2 (IC 95% 1.6 – 3.0))(Susin, Valle et al. 2005). Embora o estudo tenha coletado as variáveis relativas a higiene bucal, tabagismo e diabetes auto-referida, não foram feitas análises controlando estas em relação a associação de cor da pele e periodontite.

Todos os estudos avaliados mostraram maior risco de periodontite nos indivíduos de cor de pele preta. Essa diferença foi mais acentuada no estudo realizado nos Estados Unidos. Cabe destacar que nos estudos brasileiros importantes fatores de risco como nível de higiene bucal, tabagismo e diabetes não foram controlados, portanto não é possível avaliar se as associações encontradas entre cor da pele e periodontite podem ser decorrentes da associação entre cor da pele e estes fatores.

10.3.4.1.2 Condição socioeconômica

A revisão de Albandar observou que a ocorrência de perda de inserção e bolsa periodontal é maior entre indivíduos de baixo nível socioeconômico (NSE)(Albandar 2005). A coorte de nascimentos de Dunedin avaliou 1.019 indivíduos do nascimento até os 26 anos de vida e verificou a existência de uma associação diretamente proporcional entre NSE e saúde bucal. As evidências do estudo sugerem que a saúde bucal está mais relacionada à condição socioeconômica dos primeiros anos de vida do que na adultícia. Indivíduos que nasceram em famílias com baixo NSE, mesmo que tenham mudado de condição socioeconômica na idade adulta apresentaram piores condições de saúde bucal que aqueles que nasceram com maior NSE e apresentaram menor NSE na idade adulta. (Poulton, Caspi et al. 2002)

Em estudo que avaliou a associação de NSE e doença periodontal em escolares adolescentes (idade de 12 a 21 anos) na cidade de Santiago do Chile, a presença de doença periodontal foi maior nos indivíduos filhos de pais com menor renda e escolaridade. Foram avaliados diferentes desfechos segundo classificações de periodontite ao longo dos anos, porém todos estiveram inversamente relacionados a condição socioeconômica (Lopez, Fernandez et al. 2006).

Estudo de base populacional sobre associação entre obesidade e doença periodontal na região metropolitana de Porto Alegre avaliou indivíduos adultos com idade entre 30 e 65 anos. Os indivíduos foram classificados segundo critérios propostos pela ANEP (1997) em NSE alto, médio e baixo. Não foram identificadas maiores prevalências de periodontite nos indivíduos de baixo nível socioeconômico, mas o grau de extensão e severidade da doença foi maior no NSE médio e baixo (Dalla Vecchia, Susin et al. 2005).

A maioria dos estudos sugere que baixo NSE está associado a maior ocorrência de doença periodontal e de acordo com o estudo de Dunnedin, este risco seria maior naqueles expostos ao baixo nível SE na infância.

10.3.4.1.3 Tabagismo

De modo geral, o tabagismo aumenta o risco de periodontite entre duas a sete vezes (Albandar and Rams 2002). Em uma revisão sistemática, Bergström revisou 105 artigos que avaliaram a associação entre periodontite e tabagismo e a condição periodontal dos indivíduos fumantes foi pior do que a dos não fumantes (Bergstrom 2006).

No Estudo nacional de saúde bucal de adultos da Austrália realizado nos anos de 2004-2006, foram examinados 3.161 indivíduos de uma amostra

probabilística da população com 15 anos ou mais. Fumantes moderados (consumo médio de >4.45 e ≤ 15 maços/ano) e pesados (>15 maços/ano) apresentaram uma razão de prevalência em relação aos não fumantes, respectivamente, de 4.72 (IC 95% 2.16–10.35) e 3.31 (IC 95% 1.39–7.88). Após estratificação por idade e ajuste para sexo, local de residência (capital ou interior), usuários de serviço público odontológico, seguro odontológico privado (segurado ou não) e escolaridade, as razões de prevalência foram, respectivamente, de 2.57 (IC 95% 1.18–5.61) em fumantes leves e 3.38 (IC 95% 1.23–9.25) em fumantes pesados (Do, Slade et al. 2008).

As evidências da literatura sugerem a existência de uma associação entre periodontite e tabagismo. Além disso, este risco aumenta proporcionalmente de acordo com o aumento do tabagismo, com maior ocorrência de doença entre fumantes pesados, o que reforça a existência de uma associação causal.

10.3.4.1.4 Diabetes

Meta-análise realizada por Khader e colaboradores, selecionou 23 estudos que avaliaram a associação entre diabetes e doenças periodontais, embora não tenham sido identificadas diferenças em relação a extensão, a severidade das doenças periodontais foi maior entre os diabéticos (Khader, Dauod et al. 2006).

Outra meta-análise avaliando a relação entre diabetes e periodontite avaliou 57 artigos e os autores concluíram que diabetes tipo 2 é fator de risco para severidade da doença, destacando que para diabetes do tipo 1 as evidências de associação foram insuficientes (Chavarry, Vettore et al. 2009).

Estes estudos evidenciam que embora o diabetes possa interferir na severidade da doença periodontal, a extensão e prevalência das doenças periodontais não são diferentes.

10.3.5 Medidas de doença periodontal:

10.3.5.1 Procedimento de sondagem:

O diagnóstico de doença periodontal é realizado através de sondagem. A OMS recomenda o uso da sonda CPI que tem ponta arredondada com 0,5mm de diâmetro e uma banda preta entre 3,5 e 5,5mm e anéis indicando 8,5 e 11,5mm a partir da ponta. O procedimento de sondagem é utilizado para detectar sangramento gengival, presença de cálculo dental supra ou sub-gengival além de presença e extensão de bolsas periodontais e do nível de inserção clínica dos tecidos periodontais. A força utilizada durante a sondagem não deve ultrapassar 20 gramas. Durante a inserção da sonda no sulco gengival ou bolsa periodontal a ponta da sonda deve seguir a configuração anatômica da superfície radicular. A sensação de dor do paciente durante o procedimento de sondagem indica o uso excessivo de força.

O número de pontos de sondagem varia na literatura. Estudos sugerem a realização de sondagem em uma superfície vestibular e uma lingual/palatal passando por quatro chegando até seis pontos de sondagem por dente. O número de dentes examinados também varia de seis dentes passando por quadrantes (8 dentes) até o exame de todos os 32 dentes por indivíduo. A OMS (World Health Organization 1997) sugere o uso de parâmetros para caracterizar a presença de doenças periodontais que serão apresentados a seguir.

10.3.6 Sangramento a sondagem

Observa-se sangramento na margem gengival após a sondagem. Indica a presença de inflamação na gengiva. Esta inflamação pode ser decorrente de má higiene ou presença de fatores irritantes com cálculo dentário e restaurações defeituosas;

10.3.7 Presença de cálculo dental

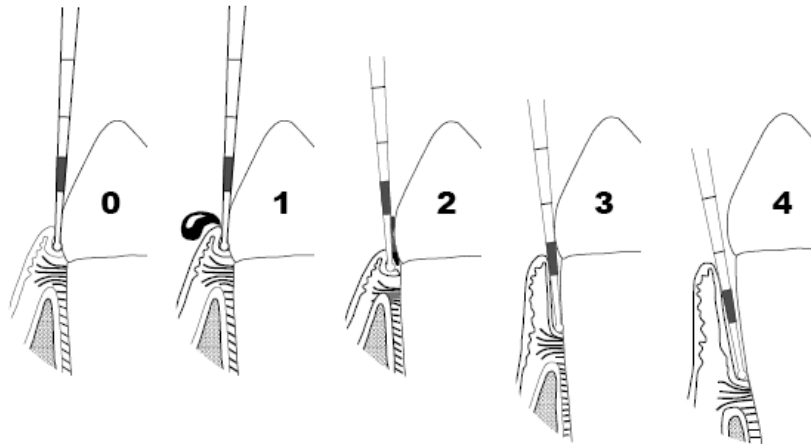
A presença de cálculo é detectada durante a sondagem pela sensação de rugosidade na superfície dentaria ou pela observação de depósitos calcificados (White 1997). Está mais relacionado com a necessidade de intervenção através de higiene e tartarectomia do que propriamente com doenças periodontais.

10.3.8 Profundidade de bolsa periodontal

É a medida da margem gengival até o fundo do sulco ou bolsa periodontal. Indica destruição do ligamento periodontal e osso alveolar decorrente de processo inflamatório por acúmulo de placa e/ou cálculo dentário. A principal limitação da profundidade de sondagem como medida de periodontite é que tem como referência a margem gengival, a qual pode migrar em direção cervical ou apical em decorrência do processo inflamatório resultando em medidas super/subestimadas respectivamente. Conforme mostrado na Figura 2 a profundidade da bolsa periodontal é classificada em uma das seguintes categorias segundo a OMS (World Health Organization 1997):

- 0 a 2: Sem bolsa periodontal;
- 3: bolsa periodontal com 4 a 5 milímetros;
- 4: bolsa periodontal com 6 milímetros ou mais.

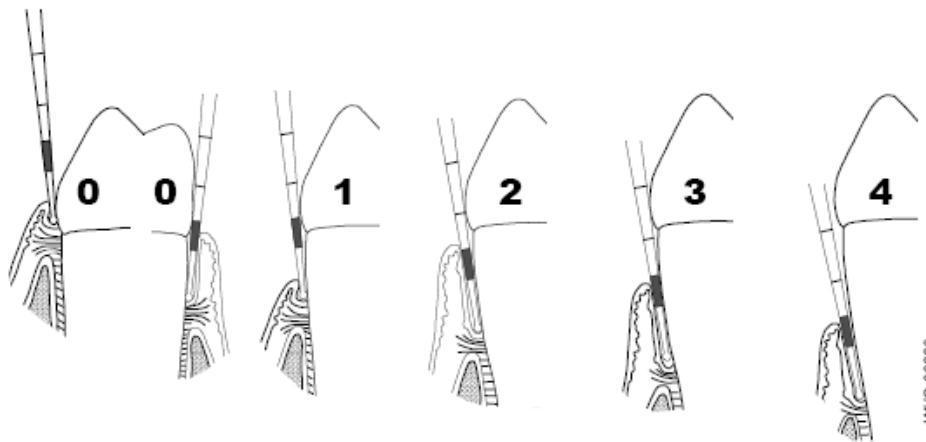
Figura 2 – Critérios do índice periodontal comunitário, Organização mundial de saúde, 1997.



10.3.9 Nível de inserção clínica ou perda de inserção periodontal

É a distância da junção cimento-esmalte até o fundo do sulco ou bolsa periodontal. Indica o grau de destruição do tecido periodontal decorrente do processo inflamatório em relação a uma referência fixa (JCE) da estrutura dentária. Indica a existência prévia de doença periodontal destrutiva e não a atividade de doença no momento do exame (Burt 2005). A Figura 3 mostra os critérios do índice de perda de inserção periodontal proposto pela OMS (World Health Organization 1997) e a sua relação com a junção cimento-esmalte e não com a margem gengival.

Figura 3 - Critérios do índice de perda de inserção periodontal, Organização mundial de saúde. 1997.



As medidas mais utilizadas em estudos epidemiológicos são profundidade de bolsa e nível de inserção clínica que são alterações mais estáveis ao longo do tempo, diferente do sangramento a sondagem e do cálculo gengival que são suscetíveis a mudanças em curto espaço de tempo em decorrência dos hábitos dos indivíduos. Alguns autores criticam o uso exclusivo desta medida por representar a história de existência de doença periodontal no indivíduo e não a atividade no momento do exame (OMS, 1997).

10.3.10 Definição de caso

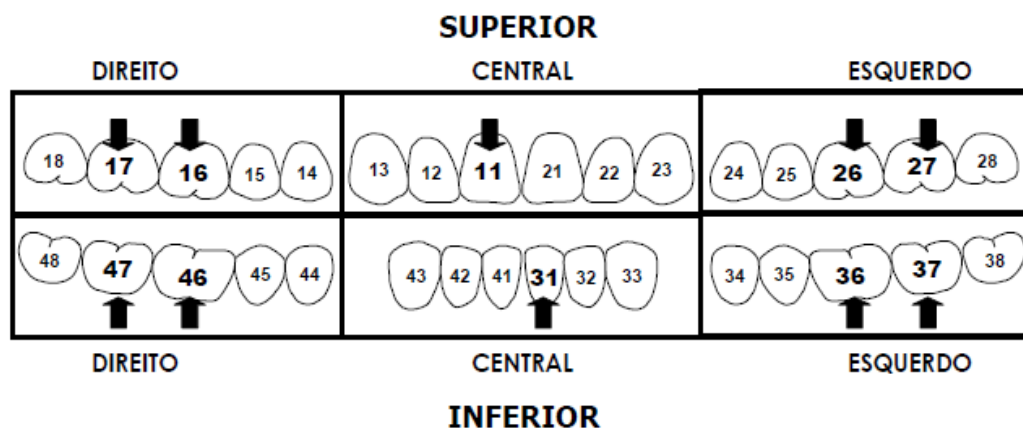
Savage e colaboradores (Savage, Eaton et al. 2009) destacaram em sua revisão sistemática a inexistência de uniformidade da coleta à análise dos dados de doenças periodontais. Em relação a definição de caso também não há consenso.

A maioria dos estudos diverge em relação aos critérios utilizados, restringindo-se a presença ou ausência de lesão não considerando a extensão da doença bem como a atividade da doença no momento do exame que teoricamente tem maior importância na relação com processos inflamatórios (Savage, Eaton et al. 2009). Um dos índices periodontais mais utilizados em levantamentos epidemiológicos é o Índice Periodontal Comunitário (CPI do inglês Community

Periodontal Index) (World Health Organization 1997). Muitos autores criticam a utilização deste índice devido a limitações como não avaliação do nível de inserção clínica, desconsiderando a história pregressa de destruição tecidual bem como pela baixa acurácia (Bassani, da Silva et al. 2006).

Segundo o CPI (OMS, 1997), são examinados dez dentes índices identificados pelos números 17, 16, 11, 26, 27, 36, 37, 31, 46, 47. Esses dentes ficam distribuídos na cavidade bucal em seis diferentes áreas denominadas sextantes (Fig. 4).

Figura 4 – Desenho esquemático da distribuição dos dentes índices para realização do índice CPI e seus respectivos sextantes.



Fonte: OMS, 1997

Em cada dente são examinados seis sítios, três vestibulares (lado da bochecha) e três palatinos ou linguais abrangendo as regiões mesial, média e distal. A pior condição dos dentes examinados é a que representa o sextante. Os sítios são classificados segundo os seguintes parâmetros:

- 0 – Sextante hígido;
- 1 – Sextante com sangramento (observado diretamente ou com espelho, após sondagem);
- 2 - Sextante com cálculo (qualquer quantidade, mas com toda a área preta da sonda visível);
- 3 - Sextante com bolsa de 4 mm a 5 mm (margem gengival na área preta da sonda);
- 4 - Sextante com bolsa de 6 mm ou mais (área preta da sonda não está visível);
- X - Sextante excluídos (menos de 2 dentes presentes)

A definição de casos utilizando-se o CPI varia na literatura. De modo geral o desfecho periodontite é caracterizado pela presença de pelo menos um sextante com escore igual ou maior que três (presença de bolsa periodontal) (World Health Organization 1997). Outros estudos utilizam como desfecho doença periodontal, considerando como casos os indivíduos com pelo menos um sextante com código igual ou maior que um (presença de gengivite). Também é proposto na literatura a subdivisão em periodontite leve (entre dois e quatro sextantes com código maior ou igual a 3) e periodontite severa (cinco ou mais sextantes com código maior ou igual a 3) embora em indivíduos jovens esta classificação tenha pouca utilização devido a baixa prevalência (Savage, Eaton et al. 2009).

10.4 OBESIDADE E DOENÇA PERIODONTAL

Esta seção foi elaborada a partir de uma revisão sistemática da literatura utilizando-se os descritores Obesidade e doença periodontal sem limites referentes a data e idiomas nas bases Bireme, Lilacs e Pubmed. Do total de 128 artigos obtidos na busca em junho de 2010, 16 artigos foram selecionados para a revisão. Destes

apenas um tinha delineamento de coorte (Linden, Patterson et al. 2007). Os demais foram estudos transversais e um estudo de casos e controles (Reeves, Rees et al. 2006). Apenas o estudo de Linden(Linden, Patterson et al. 2007) realizado com indivíduos do estudo prospectivo de infarto de miocárdio (PRIME) na Irlanda do Norte utilizou métodos de análise longitudinal. Em apenas um dos estudos não foi utilizado o IMC como medida de sobrepeso e obesidade. Apenas o estudo de Reeves utilizou peso total enquanto razão cintura quadril e circunferência da cintura foram utilizadas em três estudos cada.

A definição de doença periodontal teve grande diversidade confirmando relato na literatura (Savage, Eaton et al. 2009). O índice periodontal comunitário foi utilizado em 5 estudos utilizando-se diferentes pontos de corte. Enquanto o estudo de Cinar definiu os casos como CPI maior que zero, a maioria dos estudos utilizou o ponto de corte de CPI igual ou maior que três. Os estudos que não utilizaram CPI basearam-se nas medidas de bolsa periodontal e nível de inserção clínica para definição do desfecho.

As variáveis demográficas utilizadas nos estudos para ajuste nos modelos de regressão com maior frequência foram idade, sexo e raça. Também o nível educacional e condição socioeconômica foram empregados em diversos estudos. Além disso tabagismo, diabetes e utilização de serviços odontológicos foram empregados nos modelos de análise em diversos estudos.

Quadro 2 – Resumo dos estudos sobre associação entre obesidade e doença periodontal.

AUTOR (DATA)	Delineamento	Tamanho da amostra	Idade	Def. Obesidade	Def. Periodontite	Resultados	Observações
(Cinar and Murtomaa 2010)	Transversal	451 crianças	10 a 12 anos	IMC	Escore maior que 0 do CPI (não avaliou bolsa/criança)	Sem associação	Análise de componente principal
(Morita, Ogawa et al. 2009)	Transversal	2028 homens 450 mulheres	24 a 60 anos	IMC	Escore maior ou igual a 3 do CPI	OR = 1.6(1.3 a 1.9)	Ajustado para idade, sexo e tabagismo
(Kushiyama, Shimazaki et al. 2009)	Transversal	1070	40 a 70	IMC	Escore igual a 4 do CPI	Sem associação	Ajustado para idade, sexo e tabagismo
(Kongstad, Hvidtfeldt et al. 2009)	Transversal	878 mulheres 719 homens	20 a 95 anos	IMC	Perda de inserção ≥ 3mm Sangramento a sondagem ≥ 25% das superfícies	OR = 0.6(0.36 to 0.99) OR = 1.36(1.04 to 1.78)	Taxa de resposta 54% Controlado para tabagismo
(Khader, Bawadi et al. 2009)	Transversal	347	18 a 70 anos	IMC Circunferência da Cintura Percentual de Gordura Razão Cintura Quadril	Presença de 4 ou mais dentes com Bolsa periodontal ≥ 4mm ou Nível de inserção clínica ≥ 3mm	OR(IMC) = 2.9 (1.3, 6.1) OR(CC)=2.1 (1.2, 3.7) OR(PG)=1.8 (1.03-1.33)	Ajustado para idade, sexo e índice de placa

AUTOR (DATA)	Delineamento	Tamanho da amostra	Idade	Def. Obesidade	Def. Periodontite	Resultados	Observações
(Haffajee and Socransky 2009)	Transversal	121 sadios 574 periodontite crônica	Média 46,8 anos	IMC	Bolsa periodontal, Nível de inserção clínica, sangramento a sondagem e presença de placa dentária	OR(obesos) = 2.3(1.2-4.5)	Controlado para idade, sexo e tabagismo.
(Ylostalo, Suominen-Taipale et al. 2008)	Transversal de base populacional	2841	30 a 49 anos	IMC em quintis	Numero de dentes com bolsa periodontal	RR(IMCcont.) = 1.03(1.02- 1.05)	Indivíduos dentados, não diabéticos e não fumantes. Ajustado para sexo, idade, nível educacional, uso de serviços odontológicos, frequência de escovação, presença de placa e número de dentes.

AUTOR (DATA)	Delineamento	Tamanho da amostra	Idade	Def. Obesidade	Def. Periodontite	Resultados	Observações
(Sarlati, Akhondi et al. 2008)	Caso-controle “Casos – Obesos/sobrepeso Controles – eutróficos” E não com periodontite!!!	40 casos 40 controles	18 a 34 anos	IMC CC	Profundidade de sondagem média Nível de inserção clínica médio Índice de Placa	Não calculou risco relativo.	Idade, sexo, escolaridade, tempo desde ultima consulta odontológica, tabagismo e diabetes
(Ekuni, Yamamoto et al. 2008)	Transversal	618	18-24 anos	IMC	CPI ≥3	OR = 1.16(1.03- 1.31) por aumento de unidade de IMC	Voluntários, sem obesos
(Linden, Patterson et al. 2007)	Coorte	1362 homens dentados	60 a70 anos	IMC	limiarbaixo - Dois dentes com com PI ≥6mm e uma BP ≥5mm Limiar alto – 15% ou mais dos sítios com PI ≥6mm e uma BP ≥6mm	Obesos com menos dentes e mais sítios com profundidade de sondagem ≥5mm OR= 1.65 (0.95-2.87)	Idade, tabagismo, diabetes, nível educacional, Situação sócio econômica, Uso de serviços odontológicos e frequência de escovação.

AUTOR (DATA)	Delineamento	Tamanho da amostra	Idade	Def. Obesidade	Def. Periodontite	Resultados	Observações
(Reeves, Rees et al. 2006)	Caso-controle	2452	13 a 21 anos	Peso total e circunferência da cintura	1 ou mais sítios com perda de inserção e bolsa periodontal com 3mm ou mais	Peso total; 13 -16 OR=0.99 (0.97- 1.00) 17 – 21 OR=1.06 (1.01- 1.09)	Ajustado para altura, idade, sexo, raça/etnia, Condições socioeconômica, última consulta ao dentista e consumo de cálcio
(Saito, Shimazaki et al. 2005)	Transversal	584 mulheres	40 a 79 anos	IMC RCQ Gordura corporal Tolerância a glicose	Profundidade de sondagem média E perda de inserção média	OR _{ps} (>quartil)= 4.3(2.1-8.9) OR _{pi} (>quartil)= Não significativo	
(Nishida, Tanaka et al. 2005)	Transversal	290 homens 82 mulheres	20 a 59 anos	IMC	Percentil 20 dos indivíduos com maior porcentagem de dentes com bolsa periodontal maior que 3,5mm	OR IMC ≥ 25 =3.17 (1.79- 5.61)	Ajustado para idade mostrou relação “dose” resposta para IMC e Doença periodontal

AUTOR (DATA)	Delineamento	Tamanho da amostra	Idade	Def. Obesidade	Def. Periodontite	Resultados	Observações
(Genco, Grossi et al. 2005)	Transversal	12.367	20 a 90 anos	IMC	Nível de inserção periodontal médio Maior ou igual a 1,5mm	$OR_{IMC} \geq 27 = 1.48 (1.13 - 1.93)$	Ajustado para idade, renda, sexo, nível educacional, raça e tabagismo.
(Dalla Vecchia, Susin et al. 2005)	Transversal	377 mulheres 329 homens	30 a 65 anos	IMC	30% ou mais dos dentes com perda de inserção $\geq 5mm$	Obesos/não fumantes $Orhomens = 0.9(0.2-4.8)$ $Ormulheres = 3.4(1.4-8.2)$	Ajustado para idade, sexo, situação socioeconomica, raça e presença de cálculo supra-gengival
(Chapper, Munch et al. 2005)	Transversal	60 grávidas	19 a 45 anos	IMC	Perda de inserção periodontal média Sangramento gengival	Diferença para perda de inserção periodontal média ($p=0,032$) e sangramento gengival ($p=0,008$) entre gestantes normais e obesas	

AUTOR (DATA)	Delineamento	Tamanho da amostra	Idade	Def. Obesidade	Def. Periodontite	Resultados	Observações
(Wood, Johnson et al. 2003)	Transversal	7825	18 anos ou mais	IMC RCQ Bioimpedância Pregas cutâneas	Perda de inserção periodontal ≥ 3 mm entre 33 e 66% dos sítios – Inicial 67% ou mais – Severa	Correlação com IMC, RCQ	

10.5 DOENÇA PERIODONTAL E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

10.5.1 Gengivite e inflamação sistêmica

Estudos com gengivite experimental, doença induzida em voluntários, verificaram aumento na contagem de leucócitos em indivíduos com gengivite em relação a indivíduos saudáveis (Loe, Theilade et al. 1965; Theilade, Wright et al. 1966).

Yostalo(Ylostalo, Suominen-Taipale et al. 2008) em uma coorte de nascimento na Finlândia avaliou associação entre gengivite e perda dentária auto-referida e níveis de proteína C reativa em 6033 adultos jovens. Indivíduos com gengivite auto-referida apresentaram razão de prevalência de 1.1 (IC 95% 1.0 – 1.3) de apresentar níveis elevados de proteína C reativa .

O estudo de WU (Wu, Trevisan et al. 2000) e colaboradores identificou que indivíduos com sangramento gengival a sondagem, cálculo, e periodontite (medidos por presença de bolsa periodontal ou perda de inserção) apresentaram níveis mais elevados de proteína C reativa e fibrinogênio.

10.5.2 Periodontite e inflamação sistêmica

Uma série de estudos tem investigado a associação entre doença periodontal e níveis de proteína C reativa utilizando diferentes delineamentos transversais e longitudinais.

Estudo experimental com gengivite identificou aumento na contagem de leucócitos em indivíduos com índice de sangramento gengival elevado (Loe, Theilade et al. 1965). Estudos recentes não foram capazes de detectar estas variações avaliando indivíduos com índices de sangramento gengival menores

(Wohlfeil, Wehner et al. 2009). No estudo de Ylostalo(Ylostalo, Jarvelin et al. 2008) que avaliou gengivite auto-referida e nível de proteína C reativa identificou uma associação fraca, razão de prevalência de 1.1 (CI95% 1.0-1.3). Por outro lado o estudo de Wohlfeil não foi capaz de reproduzir estes achados.

Paraskevas e colaboradores em uma revisão sistemática, identificaram 448 estudos sobre o tema e após selecionarem os estudos segundo critérios de qualidade selecionaram 18 para análise. A revisão identificou que indivíduos com periodontite tiveram uma diferença média ponderada de 1,56 mg/l de proteína C reativa em relação aos controles.

Duas metanálises testaram o efeito do tratamento periodontal na redução dos níveis plasmáticos de proteína C reativa. A revisão de Ioannidu identificou 814 estudos dos quais 10 atenderam aos critérios de qualidade estabelecidos. Nesta revisão, apesar do reduzido número de estudos incluídos, os autores identificaram evidências de que o tratamento isolado de doenças periodontais não teria efeito na redução dos níveis de proteína C reativa. Por outro lado, na metanálise de Paraskevas e colaboradores foi identificada uma redução média de 0,50 mg/l no nível de proteína C reativa nos indivíduos com periodontite que foram tratados.

O estudo de Yoshii(Yoshii, Tsuboi et al. 2009) fez uma análise longitudinal acompanhando por um ano um grupo de 11.162 homens. Aqueles que não tinham nível elevado de proteína C reativa no estudo de linha de base mas apresentaram doença periodontal apresentaram níveis elevados de proteína C reativa (OR 1.3[CI 95% 1.1 – 1.7])ao final do estudo.

Apesar das evidências, poucos estudos utilizaram análises longitudinais para testar a associação entre doença periodontal e níveis de proteína C reativa. A maioria dos estudos foi realizada com indivíduos de diferentes faixas etárias, o que dificulta a identificação de doença periodontal como um possível marcador de risco para o desenvolvimento futuro de um quadro inflamatório sistêmico, propiciando a ocorrência de doenças cardiovasculares.

11 JUSTIFICATIVA

A etapa de transição epidemiológica em que se encontram os países em desenvolvimento tem como característica principal a coexistência de doenças infecciosas e crônicas (Schramm, Oliveira et al. 2004). Soma-se a esse quadro a transição nutricional e a “epidemia” de obesidade que é relatada em escala global (Popkin and Gordon-Larsen 2004).

A obesidade está associada a doenças crônicas como diabetes do tipo 2, hipertensão arterial e suas seqüelas (Guh, Zhang et al. 2009). Estudos apontam que o diabetes está associado a severidade da doença periodontal (Albandar 2005).

Por outro lado, estudos têm relacionado o estado inflamatório decorrente das doenças periodontais à doenças cardiovasculares (Yoshii, Tsuboi et al. 2009).

A grande maioria dos estudos tem delineamento transversal o que resulta em limitações em determinar a temporalidade entre exposição e desenvolvimento de doenças, como no caso da relação obesidade/doença periodontal e doença periodontal/inflamação sistêmica. Os estudos de ciclo vital permitem verificar o efeito cumulativo de exposições ao longo da vida e são especialmente adequados para investigar etiologia, história natural e efeito de situações favoráveis e adversas no desenvolvimento de doenças crônicas (Nicolau, Thomson et al. 2007). Dados relativos a coorte de 1982 abordando questões de saúde bucal, fatores de risco para doenças cardiovasculares e

níveis de proteína c-reativa foram coletados, porém ainda não foram analisados neste sentido.

O desenvolvimento das doenças crônicas tem estabelecimento precoce embora as manifestações sejam detectadas em indivíduos adultos em geral quando o tratamento é mais caro e complexo. As doenças periodontais têm estabelecimento precoce e diferente das doenças crônicas se manifestam já no início da vida adulta. Identificar marcadores de risco precoces para doenças crônicas sistêmicas, assim como para doenças periodontais, pode contribuir no diagnóstico precoce, na redução de danos e instituição de medidas terapêuticas e preventivas.

12 OBJETIVOS

12.1 Geral

Identificar a associação entre sobrepeso/obesidade, doença periodontal e inflamação sistêmica em adultos jovens através da análise de dados de um estudo de coorte de nascimento.

12.2 Específicos

Investigar a associação entre obesidade medida através de índice de massa corporal, e doenças periodontais avaliadas pelo índice periodontal comunitário em adultos jovens;

Investigar a associação entre doenças periodontais, medidas através do índice periodontal comunitário, e inflamação sistêmica, medida através de nível de proteína C reativa em adultos jovens;

Realizar revisão sistemática de estudos que investigaram a associação entre sobrepeso/obesidade e doenças periodontais;

13 HIPÓTESES

Indivíduos com IMC maior ou igual a 25 Kg/m² apresentarão maior prevalência de doença periodontal;

Indivíduos com doença periodontal nos dois acompanhamentos de saúde bucal apresentarão níveis de proteína C reativa maiores que os indivíduos sem doença periodontal na idade adulta;

A obesidade será identificada como fator de risco independente para estabelecimento de doença periodontal.

14 METODOLOGIA

14.1 POPULAÇÃO EM ESTUDO

O estudo de coorte dos nascimentos ocorridos no ano de 1982 no município de Pelotas, identificou nas três maternidades da cidade, 6.011 recém-nascidos, cujas mães moravam na zona urbana do município, correspondendo a 99,2% dos nascimentos no município naquele ano. Os recém-nascidos vivos (n=5.914) foram pesados e um questionário abordando questões socioeconômicas, demográficas e de saúde foi aplicado às mães. Após este estudo perinatal, uma série de acompanhamentos de parte ou toda a coorte (tabela 1) foram realizados e descritos na literatura (Victora, 2008). Até o momento foram realizados dois estudos de saúde bucal nesta coorte denominados Estudo de Saúde Bucal de 1997 (ESB-97) e Estudo de Saúde Bucal de 2006 (ESB-06) (Peres, Peres et al. 2011).

Para o ESB-97 foram selecionados de forma sistemática 27% dos setores censitários da cidade de Pelotas, totalizando 70 setores. Todas as moradias destes setores foram visitadas em busca de indivíduos pertencentes a coorte, foram identificados 1076 participantes. Um total de 900 indivíduos foram selecionados de forma aleatória, dos quais 888 (98,7%) consentiram em participar. Os exames clínicos realizados permitiram identificar a presença de maloclusão, experiência de cárie (Índice CPOD) e presença de doença periodontal (Índice Periodontal Comunitário). Também foram coletadas neste estudo informações relativas à hábitos alimentares, cuidados de higiene oral,

utilização de serviços odontológicos e uso de chupeta/sucção do dedo na infância (Peres, Peres et al. 2007).

Dos 888 participantes do estudo de saúde bucal de 1997, 720 (81,1%) foram localizados e consentiram em participar do ESB-06. Foram realizados exames bucais para determinar a experiência de cárie (CPOD), presença de doença periodontal (sangramento gengival, cálculo dental e bolsa periodontal), uso e necessidade de próteses dentárias, qualidade das restaurações dentárias e presença de lesões em tecidos moles da boca (Correa, Peres et al. 2008).

Este estudo utilizará os dados referentes aos ESB-97 e ESB-06 em uma sub-amostra da coorte de Pelotas de 1982, variáveis socioeconômicas e demográficas dos acompanhamentos de 1997-2004-5, variáveis peso e altura dos acompanhamentos 1997 e 2004-5 e dados sobre níveis de proteína C reativa do acompanhamento de 2004-5.

Tabela 1 – Descrição dos acompanhamentos da coorte de 1982 segundo ano, amostra estudada, e tema principal entre 1982 e 2006 – Pelotas.

Ano do acompanhamento	Descrição da amostra	Tema Principal
1982	Todas as crianças	Estudo perinatal
1983	Nascidos entre janeiro e abril (1/3 da coorte)	Saúde da criança
1984	Todas as crianças	Saúde da criança
1986	Todas as crianças	Saúde da criança
1995	Sub-amostra de 1/5 da coorte	Saúde da criança
1997	Censo dos indivíduos moradores em 27% dos setores censitários do município	Saúde do adolescente e Saúde Bucal
1998		Obesidade
2000	Todos os homens (Alistamento Militar)	Saúde do adolescente
2001	Censo dos indivíduos moradores em 27% dos setores censitários do município	Saúde do adolescente
2004-5	Todos os Jovens	Saúde do adulto
2006	Sub-amostra	Trabalho e Saúde Bucal

14.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os nascidos vivos de mães residentes na zona urbana do município de Pelotas no ano de 1982 que participaram do acompanhamento de saúde Bucal de 1997 e de 2006.

14.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para o artigo 1:

Não ter os dados relativos ao IMC.

Para o artigo 2:

Não ter doado amostra de sangue para análise no acompanhamento da coorte de 1982 nos anos de 2004-2005;

Mulheres grávidas ou em tratamento com contraceptivo oral no período de coleta de amostras de sangue;

14.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS

14.4.1 Desfechos

No ESB-06 avaliou-se a presença de cálculo, ocorrência de sangramento gengival à sondagem e existência de bolsa periodontal com 4mm ou mais, segundo critérios da OMS (World Health Organization 1997), aplicado a todos os dentes.

A partir destas informações do exame odontológico serão criadas variáveis para cada sextante segundo os critérios do CPI. Indivíduos que apresentem todos os sextantes com código serão classificados como saudáveis. Serão definidos como caso de doença periodontal os indivíduos que apresentarem no mínimo um sextante com índice igual a 1, 2 ou 3 (presença de cálculo, sangramento ou bolsa periodontal). Serão definidos como caso de

periodontite, indivíduos com índice igual ou maior que 3 (presença de bolsa) em pelo menos um sextante.

Artigo 2 – Doença periodontal e níveis de proteína C reativa.

A proteína C-reativa será usada como indicador da presença de inflamação de fase aguda. Os níveis de proteína C reativa foram obtidos a partir de uma medida de sangue venoso periférico, coletado por técnico de enfermagem no acompanhamento de 2004-5. Segundo Nazmi(Nazmi and Victora 2007), estar em jejum, a hora e a época do ano da coleta do sangue não afetam os níveis da proteína C reativa. As amostras foram processadas por fisiologista experiente em análises laboratoriais. Foi utilizado equipamento IMMULITE para testes de proteína C reativa de alta sensibilidade (Diagnostic Products Corporations, Los Angeles, EUA), através do método de ensaio imunométrico por quimiluminescência em fase sólida com sensibilidade até 0,01 mg/L. Os processos relacionados aos testes de proteína C reativa de alta sensibilidade foram realizados no Departamento de Fisiologia na UFPel. Foram excluídas da análise mulheres grávidas e usuárias de contraceptivo oral. A variável proteína C reativa será utilizada de forma contínua em mg/l utilizando-se transformação logarítmica para normalização da distribuição (Nazmi, Oliveira et al. 2008).

14.4.2 Exposições

As seguintes variáveis serão utilizadas para caracterizar a exposição sobrepeso e obesidade.

Quadro 3: Lista de variáveis e definição a serem utilizadas como exposição

Variável	Definição
peso aos 15 anos	Peso em quilogramas
Altura aos 15 anos	Altura em milímetros
Índice de Massa Corporal aos 15 anos	Razão de peso corporal em quilos pela altura em metros ao quadrado
peso aos 23 anos	Peso em quilogramas
Altura aos 23 anos	Altura em milímetros
Índice de Massa Corporal aos 23 anos	Razão de peso corporal por altura ao quadrado

Os indivíduos serão classificados utilizando-se os pontos de corte propostos pelo OMS para crianças e adolescentes (IMC para idade acima de um escore-z da curva de referência) e para adultos (sobrepeso/obesidade maior ou igual a 25 kg/m²).

Para o artigo relacionado à associação entre doença periodontal serão utilizados os mesmos critérios de doença periodontal descritos no tópico anterior.

14.4.3 Fatores de confusão

Serão utilizadas como variáveis para controle de possíveis fatores de confusão as listadas no quadro 4.

Quadro 4: Lista de variáveis e definição a serem utilizadas como possíveis fatores de confusão.

Variável	Definição
alguma vez na vida fumou todos os dias	
idade que começou a fumar, em anos	Fumante
ainda fuma	
idade que parou de fumar, em anos	Ex-fumante
Cigarros que fumava por dia	
dias que fumou, na ultima semana	
Cigarros que fumou por dia, na ultima semana	Número de cigarros por dia
cor da pele	Cor da pele referida (branca ou não branca)
Renda familiar aos 15 anos	Renda familiar referida
Renda familiar aos 24 anos	Renda familiar referida

As variáveis referentes ao tabagismo serão utilizadas para gerar uma variável que classifique os adolescentes e jovens em nunca fumante, ex-fumante e fumante.

As variáveis de renda familiar serão utilizadas na criação de uma variável que classifique os indivíduos como sempre pobres, não pobre-pobre, pobre-não pobre e nunca pobre.

Também serão utilizadas as variáveis cor da pele, sexo e escolaridade aos 24 anos.

14.5 ASPÉCTOS ÉTICOS

Em todos os acompanhamentos, os projetos tiveram parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Até o ano de 1986 foi solicitado consentimento verbal aos participantes para utilização das informações obtidas. Nos acompanhamentos subsequentes foi solicitado termo de consentimento livre e esclarecido por escrito.

14.6 COLETA DE DADOS

Em 1997, quando os indivíduos da coorte completavam 15 anos, foram identificados 27% (n=1079) dos participantes através de censo em 27% dos setores censitários do município de Pelotas sorteados de forma sistemática. Destes indivíduos foram selecionados aleatoriamente 900 para participar do estudo de saúde bucal (Peres, Antunes et al. 2007). Em 2006, os adolescentes examinados no primeiro estudo foram procurados e convidados para participar de um novo exame de saúde bucal (Correa, Peres et al. 2008).

Os exames de saúde bucal e entrevistas foram realizados nos domicílios dos adolescentes em 1997 e dos adultos em 2006. Os exames clínicos foram realizados utilizando-se os índices e parâmetros propostos pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization 1997). Foram coletados dados referentes a experiência de cárie, doença periodontal e maloclusão. No primeiro estudo de saúde bucal, a avaliação foi realizada por 8 estudantes de odontologia (Peres, Peres et al. 2007) enquanto no segundo foi realizada por 7 cirurgiões–dentistas (Correa, Peres et al. 2008).

14.6.1 Treinamento de Pessoal

No ESB-97, oito acadêmicos de odontologia foram previamente treinados segundo os critérios da OMS. A concordância intra e inter-examinadores foi avaliada através de treinamento que envolveu 25 adolescentes não participantes do estudo de coorte. Foram calculados os valores do teste de Kappa comparando-se os registros de cada índice dente a dente e foi utilizado um ponto de corte de $\kappa = 0,6$ para considerar um avaliador como estando padronizado. O menor valor encontrado foi de 0,65 (Peres, Peres et al. 2007). No ESB-06 foi utilizada a mesma metodologia para treinamento dos Cirurgiões-dentistas e o menor valor de concordância encontrado também foi de 0,65 (Correa, Peres et al. 2008).

As entrevistas nesses estudos foram realizadas por entrevistadores que desempenharam o papel de auxiliares (anotadores). Todos os selecionados cumpriam os requisitos de boa capacidade de expressão, desenvoltura e responsabilidade.

14.6.2 Digitação e validação

Em todas as etapas recentes da coorte, os questionários foram duplamente digitados e os dois bancos gerados foram comparados através do comando “validate” do software Epi- info identificando eventuais inconsistências na digitação.

As inconsistências observadas eram listadas em uma folha de erros e encaminhadas para os digitadores realizarem a conferência das respostas nos questionários originais. Esse procedimento era repetido até não serem detectadas inconsistências.

14.6.3 Controle de qualidade

Os exames clínicos odontológicos não foram repetidos nestes indivíduos, por outro lado, todos os avaliadores foram padronizados no início do estudo, como descrito na respectiva seção. Visando identificar possíveis fraudes no trabalho dos entrevistadores, repetibilidade das respostas e satisfação dos participantes com o estudo e a atuação dos entrevistadores, foram aplicados questionários reduzidos em uma amostra de 10% dos indivíduos avaliados (Correa, Peres et al. 2008). Não foram identificadas ocorrências nas atividades de controle de qualidade.

14.7 ANÁLISE DOS DADOS

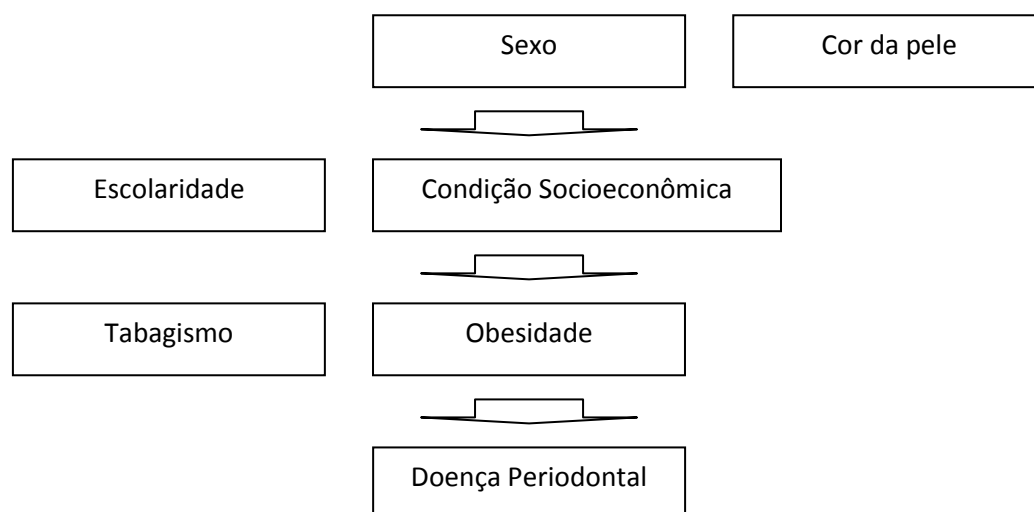
As análises serão realizadas no software Stata versão 11.0 (College Station, EUA, www.stata.com). Inicialmente será realizada a análise descritiva das variáveis, incluído conforme a variável, valores médios, distribuição e proporções.

A etapa seguinte será a análise bivariada entre as variáveis desfecho e variáveis independentes. Serão utilizados no caso de variáveis contínuas os testes T e análise de variância e para variáveis categóricas testes de qui-quadrado de heterogeneidade e tendência linear.

Para o estudo de obesidade e doença periodontal será realizada uma análise descritiva da incidência de doença periodontal segundo classificação do CPI (gengivite, cálculo e bolsa periodontal). Também será realizada a avaliação do risco de desenvolvimento de doença periodontal em suas diferentes manifestações segundo o estado nutricional de sobrepeso/obesidade nos acompanhamentos de 1997 e 2005. Serão utilizadas variáveis sexo, cor da

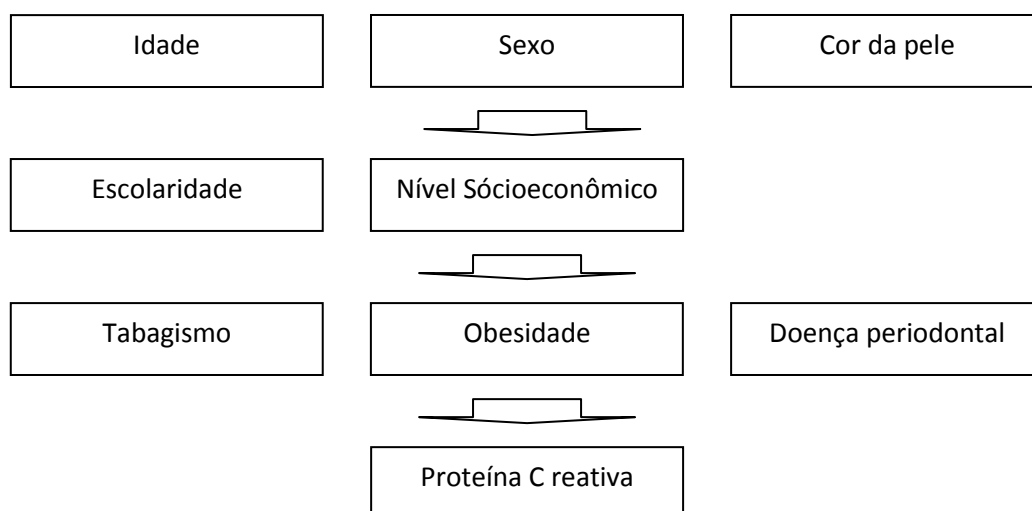
pele, escolaridade e condição socioeconômica além de tabagismo aos 23 anos como variáveis independentes.

Modelo de análise do artigo 1:



Para o estudo de doença periodontal e inflamação sistêmica será realizada uma análise bivariada entre níveis de proteína C reativa (maior que 3mg/l ou abaixo) aos 23 anos e doença periodontal segundo classificação do CPI (gingivite, cálculo e bolsa periodontal) aos 24 anos. Também será realizada a avaliação do risco de manifestação de inflamação sistêmica segundo a história doença periodontal em suas diferentes manifestações o estado nutricional de sobrepeso/obesidade nos acompanhamentos de 1997 e 2005. Serão utilizadas variáveis idade, sexo, cor da pele, escolaridade e condição socioeconômica, além de tabagismo aos 23 anos, como variáveis independentes. A análise multivariável será realizada segundo modelo hierárquico usando-se método de regressão logística.

Modelo de análise do artigo 2:



14.8 ARTIGO DE REVISÃO

A associação entre obesidade e doença periodontal é relatada na literatura. A maioria dos estudos que avaliam esta associação tem delineamento transversal. O artigo de revisão tem como objetivo identificar a força da associação e fatores de confusão descritos na literatura.

14.8.1 METODOLOGIA DO ARTIGO DE REVISÃO

Será realizada revisão sistemática da literatura para identificar estudos que avaliem a associação entre obesidade e doença periodontal. As bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo serão examinadas. A busca será realizada combinando os seguintes descritores em inglês, espanhol e/ou português relativos a sobrepeso/obesidade e doença periodontal:

Sobrepeso e Obesidade:

“Overweight”, “Obesity”, “Body constitution”, “Body size”, “Body Weight”, “Obesity, Abdominal” e “Overnutrition”.

Doença Periodontal:

“Disease, Periodontal”, “Periodontitis”, “Aggressive Periodontitis”, “Chronic Periodontitis”, “Periodontal Pocket”, “Gingival Diseases” e “Gingivitis”.

14.9 CÁLCULO DO PODER DO ESTUDO

Tabela 2 – Cálculo do poder do estudo segundo risco relativo para prevalência de cálculo dental estimada de 15% na amostra.

Risco Relativo	Prevalência de cálculo dental em indivíduos com sobrepeso/obesidade (%)	Poder (%)
1,3	20	40
1,5	23	78
1,7	25	92
1,9	28	99

Tabela 3 – Cálculo do poder do estudo segundo risco relativo para prevalência de bolsa periodontal estimada de 3% entre não expostos(n=880)

Risco Relativo	Prevalência de bolsa periodontal (>3mm) em indivíduos com sobrepeso/obesidade (%)	Poder (%)
1,6	5	26
2,0	6	49
2,3	7	69
2,6	8	84
3,0	9	92
3,3	10	99

Tabela 4 – Cálculo do poder do estudo segundo risco relativo de nível de proteína C reativa elevado para prevalência de gengivite estimada de 40% na amostra.

Risco Relativo	Prevalência de nível de proteína C reativa >3mg/L (%)	Poder (%)
1,3	16	34
1,5	18	64
1,7	20	85
1,8	22	95

16 FINANCIAMENTO

O estudo de coorte de nascimento de pelotas (1982) é financiado por:

- Wellcome Trust Initiative - Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change.

Fases anteriores do estudo foram financiadas por

- International Development Research Center, The World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq) and Brazilian Ministry of Health.

Estudos de Saúde Bucal

- CNPQ - financiamento da pesquisa (processos 479621/20047 e 476985/20045)

O presente projeto será realizado com recursos próprios dos pesquisadores.

17 REFERÊNCIAS

- Albandar, J. M. (2005). "Epidemiology and risk factors of periodontal diseases." Dent Clin North Am**49**(3): 517-32, v-vi.
- Albandar, J. M., L. J. Brown, et al. (1997). "Clinical features of early-onset periodontitis." J Am Dent Assoc**128**(10): 1393-9.
- Albandar, J. M. and T. E. Rams (2002). "Risk factors for periodontitis in children and young persons." Periodontol 2000**29**: 207-22.
- Armitage, G. C. (1999). "Development of a classification system for periodontal diseases and conditions." Ann Periodontol**4**(1): 1-6.
- Barbany, M. and M. Foz (2002). "[Obesity: concept, classification and diagnosis]." An Sist Sanit Navar**25 Suppl 1**: 7-16.
- Bassani, D. G., C. M. da Silva, et al. (2006). "Validity of the "Community Periodontal Index of Treatment Needs" (CPITN) for population periodontitis screening." Cad Saude Publica**22**(2): 277-83.
- Baumann, H. and J. Gauldie (1994). "The acute phase response." Immunol Today**15**(2): 74-80.
- Bergstrom, J. (2006). "Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal." J Evid Based Dent Pract**6**(1): 33-41.
- Bobbert, T., J. Weicht, et al. (2009). "Acute hyperinsulinaemia and hyperlipidaemia modify circulating adiponectin and its oligomers." Clin Endocrinol (Oxf)**71**(4): 507-11.
- Borrell, L. N. and N. D. Crawford (2008). "Social disparities in periodontitis among United States adults 1999-2004." Community Dent Oral Epidemiol**36**(5): 383-91.
- Brooks, G. C., M. J. Blaha, et al. "Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity." Am J Cardiol**106**(1): 56-61.
- Buckley, D. I., R. Fu, et al. (2009). "C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med**151**(7): 483-95.
- Burt, B. (2005). "Position paper: epidemiology of periodontal diseases." J Periodontol**76**(8): 1406-19.
- Ceciliani, F., A. Giordano, et al. (2002). "The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins." Protein Pept Lett**9**(3): 211-23.
- Chapper, A., A. Munch, et al. (2005). "Obesity and periodontal disease in diabetic pregnant women." Braz Oral Res**19**(2): 83-7.
- Chavarry, N. G., M. V. Vettore, et al. (2009). "The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis." Oral Health Prev Dent**7**(2): 107-27.
- Chiriboga, D. E., Y. Ma, et al. (2009). "Seasonal and sex variation of high-sensitivity C-reactive protein in healthy adults: a longitudinal study." Clin Chem**55**(2): 313-21.
- Cinar, A. B. and H. Murtomaa (2010). "Interrelation between obesity, oral health and life-style factors among Turkish school children." Clin Oral Investig.
- Coppack, S. W. (2005). "Adipose tissue changes in obesity." Biochem Soc Trans**33**(Pt 5): 1049-52.
- Correa, M. B., M. A. Peres, et al. (2008). Uso e Necessidade de Prótese Dentária aos 24 anos numa coorte de nascimentos: prevalência e fatores associados. Faculdade de Odontologia. Pelotas, Universidade Federal de Pelotas. **Mestrado**: 51.
- Dalla Vecchia, C. F., C. Susin, et al. (2005). "Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults." J Periodontol**76**(10): 1721-8.
- Davey Smith, G., R. Harbord, et al. (2004). "Fibrinogen, C-reactive protein and coronary heart disease: does Mendelian randomization suggest the associations are non-causal?" Qjm**97**(3): 163-6.

- Davutoglu, M., M. Ozkaya, et al. (2009). "Plasma visfatin concentrations in childhood obesity: relationships with insulin resistance and anthropometric indices." Swiss Med Wkly**139**(1-2): 22-7.
- Do, L. G., G. D. Slade, et al. (2008). "Smoking-attributable periodontal disease in the Australian adult population." J Clin Periodontol**35**(5): 398-404.
- Ekuni, D., T. Yamamoto, et al. (2008). "Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults." J Periodontol Res**43**(4): 417-21.
- Gabay, C. and I. Kushner (1999). "Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation." N Engl J Med**340**(6): 448-54.
- Genco, R. J., S. G. Grossi, et al. (2005). "A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections." J Periodontol**76**(11 Suppl): 2075-84.
- Gigante, D. P., E. C. de Moura, et al. (2009). "Prevalence of overweight and obesity and associated factors, Brazil, 2006." Rev Saude Publica**43** Suppl 2: 83-9.
- Gigante, D. P., J. S. Dias-da-Costa, et al. (2006). "[Adult obesity in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, and the association with socioeconomic status]." Cad Saude Publica**22**(9): 1873-9.
- Gigante, D. P., G. C. Minten, et al. (2008). "[Nutritional evaluation follow-up of the 1982 birth cohort, Pelotas, Southern Brazil]." Rev Saude Publica**42** Suppl 2: 60-9.
- Greenberg, A. S. and M. S. Obin (2006). "Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism." Am J Clin Nutr**83**(2): 461S-465S.
- Guh, D. P., W. Zhang, et al. (2009). "The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis." BMC Public Health**9**: 88.
- Haffajee, A. D. and S. S. Socransky (2009). "Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*." J Clin Periodontol**36**(2): 89-99.
- Jin, H., B. Jiang, et al. (2008). "Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol." Diabetes Res Clin Pract**79**(3): 412-8.
- Jin, Y. and H. K. Yip (2002). "Supragingival calculus: formation and control." Crit Rev Oral Biol Med**13**(5): 426-41.
- Kaptoge, S., E. Di Angelantonio, et al. "C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis." Lancet**375**(9709): 132-40.
- Khader, Y. S., H. A. Bawadi, et al. (2009). "The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan." J Clin Periodontol**36**(1): 18-24.
- Khader, Y. S., A. S. Dauod, et al. (2006). "Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis." J Diabetes Complications**20**(1): 59-68.
- Kongstad, J., U. A. Hvidtfeldt, et al. (2009). "The relationship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study." J Periodontol**80**(8): 1246-53.
- Kushiyama, M., Y. Shimazaki, et al. (2009). "Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults." J Periodontol**80**(10): 1610-5.
- Linden, G., C. Patterson, et al. (2007). "Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men." J Clin Periodontol**34**(6): 461-6.
- Lindhe, J. (1992). Tratado de periodontologia clínica, Guanabara Koogan.
- Lindhe, J. and H. Rylander (1975). "Experimental gingivitis in young dogs." Scand J Dent Res**83**(6): 314-26.
- Loe, H., E. Theilade, et al. (1965). "Experimental Gingivitis in Man." J Periodontol**36**: 177-87.
- Lopez, A. D., C. D. Mathers, et al. (2006). Global Burden of Disease and Risk Factors. Washington DC, Oxford University Press.
- Lopez, R., O. Fernandez, et al. (2006). "Social gradients in periodontal diseases among adolescents." Community Dent Oral Epidemiol**34**(3): 184-96.

- Macy, E. M., T. E. Hayes, et al. (1997). "Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications." *Clin Chem***43**(1): 52-8.
- Mariotti, A. J. and D. A. Rumpf (1999). "Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production." *J Periodontol***70**(12): 1443-8.
- Miller, D. T., R. Y. Zee, et al. (2005). "Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events." *Ann Hum Genet***69**(Pt 6): 623-38.
- Mora, S., R. J. Glynn, et al. "Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials." *Circulation***121**(9): 1069-77.
- Morita, T., Y. Ogawa, et al. (2009). "Association Between Periodontal Disease and Metabolic Syndrome." *J Public Health Dent.*
- MS (2003). Condições de saúde bucal da população brasileira no ano 2000. Brasília, Ministério da Saúde.
- Nazmi, A., D. C. Gonzalez, et al. (2009). "Life course weight gain and C-reactive protein levels in young adults: findings from a Brazilian birth cohort." *Am J Hum Biol***21**(2): 192-9.
- Nazmi, A., I. O. Oliveira, et al. (2008). "Correlates of C-reactive protein levels in young adults: a population-based cohort study of 3827 subjects in Brazil." *Braz J Med Biol Res***41**(5): 357-67.
- Nazmi, A. and C. G. Victora (2007). Epidemiologia da proteína C reativa em adultos jovens pertencentes a uma coorte de nascimentos no sul do Brasil. *Departamento de Medicina Social*. Pelotas, Universidade Federal de Pelotas. **Doutorado**: 214.
- Nicolau, B., W. M. Thomson, et al. (2007). "Life-course epidemiology: concepts and theoretical models and its relevance to chronic oral conditions." *Community Dent Oral Epidemiol***35**(4): 241-9.
- Nishida, N., M. Tanaka, et al. (2005). "Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method." *J Periodontol***76**(6): 923-8.
- Pagano, C., C. Pilon, et al. (2006). "Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans." *J Clin Endocrinol Metab***91**(8): 3165-70.
- Page, R. C., S. Offenbacher, et al. (1997). "Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions." *Periodontol* **2000****14**: 216-48.
- Paraskevas, S., J. D. Huizinga, et al. (2008). "A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis." *J Clin Periodontol***35**(4): 277-90.
- Pearson, T. A., G. A. Mensah, et al. (2003). "Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association." *Circulation***107**(3): 499-511.
- Pepys, M. B. and G. M. Hirschfield (2003). "C-reactive protein: a critical update." *J Clin Invest***111**(12): 1805-12.
- Peres, K. G., M. A. Peres, et al. (2011). "Estudo longitudinal de saúde bucal na coorte de nascidos vivos em Pelotas 1982: aspectos metodológicos e resultados principais." *Cad. Saúde Publ.***27**(8): 1569 - 80.
- Peres, M. A., J. L. Antunes, et al. (2007). "Skin colour is associated with periodontal disease in Brazilian adults: a population-based oral health survey." *J Clin Periodontol***34**(3): 196-201.
- Peres, M. A., K. G. Peres, et al. (2007). "The relation between family socioeconomic trajectories from childhood to adolescence and dental caries and associated oral behaviours." *J Epidemiol Community Health***61**(2): 141-5.

- Popkin, B. M. and P. Gordon-Larsen (2004). "The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants." *Int J Obes Relat Metab Disord***28 Suppl 3**: S2-9.
- Poulton, R., A. Caspi, et al. (2002). "Association between children's experience of socioeconomic disadvantage and adult health: a life-course study." *Lancet***360**(9346): 1640-5.
- Reeves, A. F., J. M. Rees, et al. (2006). "Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States." *Arch Pediatr Adolesc Med***160**(9): 894-9.
- Robbins, C. K., V. Kumar, et al. (2002). Inflamación y Reparación. *Patología estructural y funcional*. M. Hill. Madrid. I: 739.
- Saito, T., Y. Shimazaki, et al. (2005). "Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study." *J Periodontol***76**(4): 346-53.
- Sarlati, F., N. Akhondi, et al. (2008). "Relationship between obesity and periodontal status in a sample of young Iranian adults." *Int Dent J***58**(1): 36-40.
- Savage, A., K. A. Eaton, et al. (2009). "A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease." *J Clin Periodontol***36**(6): 458-67.
- Schramm, J. M. d. A., A. F. d. Oliveira, et al. (2004). "Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil." *Ciência & Saúde Coletiva***9**: 897-908.
- Shemesh, T., K. G. Rowley, et al. (2009). "C-reactive protein concentrations are very high and more stable over time than the traditional vascular risk factors total cholesterol and systolic blood pressure in an Australian aboriginal cohort." *Clin Chem***55**(2): 336-41.
- Stofkova, A. (2009). "Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity." *Endocr Regul***43**(4): 157-68.
- Stofkova, A. (2010). "Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity." *Endocr Regul***44**(1): 25-36.
- Suk, H. J., P. M. Ridker, et al. (2005). "Relation of polymorphism within the C-reactive protein gene and plasma CRP levels." *Atherosclerosis***178**(1): 139-45.
- Susin, C., P. Valle, et al. (2005). "Occurrence and risk indicators of increased probing depth in an adult Brazilian population." *J Clin Periodontol***32**(2): 123-9.
- Tabur, S., A. N. Torun, et al. (2010). "Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation." *Eur J Endocrinol***162**(3): 535-41.
- Theilade, E., W. H. Wright, et al. (1966). "Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation." *J Periodontol***37**: 1-13.
- Tilg, H. and A. R. Moschen (2006). "Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity." *Nat Rev Immunol***6**(10): 772-83.
- Vickers, M. A., F. R. Green, et al. (2002). "Genotype at a promoter polymorphism of the interleukin-6 gene is associated with baseline levels of plasma C-reactive protein." *Cardiovasc Res***53**(4): 1029-34.
- Volanakis, J. E. (2001). "Human C-reactive protein: expression, structure, and function." *Mol Immunol***38**(2-3): 189-97.
- White, D. J. (1997). "Dental calculus: recent insights into occurrence, formation, prevention, removal and oral health effects of supragingival and subgingival deposits." *Eur J Oral Sci***105**(5 Pt 2): 508-22.
- WHO Expert Consultation (2004). "Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies." *Lancet***363**(9403): 157-63.
- Wohlfel, M., J. Wehner, et al. (2009). "Degree of gingivitis correlates to systemic inflammation parameters." *Clin Chim Acta***401**(1-2): 105-9.
- Wood, N., R. B. Johnson, et al. (2003). "Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)." *J Clin Periodontol***30**(4): 321-7.

- World Health Organization (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series. WHO_Expert_Committee. Geneve, World Health Organization.
- World Health Organization (1997). Oral health surveys: basic methods. Geneve, ORH/EPID.
- World Health Organization (1998). "Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults." Am J Clin Nutr**68**(4): 899-917.
- World Health Organization. (2007). Retrieved jun, 2010, from http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html.
- Wu, T., M. Trevisan, et al. (2000). "Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen." Am J Epidemiol**151**(3): 273-82.
- Ylostalo, P., L. Suominen-Taipale, et al. (2008). "Association between body weight and periodontal infection." J Clin Periodontol**35**(4): 297-304.
- Ylostalo, P. V., M. R. Jarvelin, et al. (2008). "Self-reported gingivitis and tooth loss poorly predict C-reactive protein levels: a study among Finnish young adults." J Clin Periodontol**35**(2): 114-9.
- Yoshii, S., S. Tsuboi, et al. (2009). "Temporal association of elevated C-reactive protein and periodontal disease in men." J Periodontol**80**(5): 734-9.

18 MODIFICAÇÕES NO PROJETO

Artigo 1 – Após a elaboração do projeto, três revisões sistemáticas relativas ao tema proposto foram publicadas. A proposta foi revista e buscou investigar a relação de diferentes medidas de obesidade com diferentes desfechos periodontais.

Artigo 2 – Devido à diferente metodologia de coleta de dados relativos à doença periodontal empregada nos estudos de saúde bucal não foi possível avaliar a incidência de doença periodontal.

Artigo 3 – A partir dos resultados do artigo 2 sugerindo a mediação da inflamação sistêmica entre a obesidade e doença periodontal e devido ao reduzido número de indivíduos com medida de Proteína C-reativa e doença periodontal, a análise foi modificada. Foi realizada apenas na direção da suscetibilidade de desfechos periodontais conforme os níveis de Proteína C-reativa.

19 Artigo 1 – Formatado para submissão à revista “Cadernos de Saúde Pública”.

Medidas de obesidade e desfechos periodontais: Revisão sistemática e metanálise**Measures of obesity and periodontal outcomes: systematic review and meta-analysis****Medidas de la obesidad y las condiciones periodontales: revisión sistemática y metanálisis****Obesidade e condições periodontais: Revisão sistemática e metanálise**

Palavras chaves: Obesidade, periodontite, gengivite, cálculos dentários, Metanálise

A associação entre medidas de obesidade e diferentes desfechos periodontais ainda não é clara. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática das evidências sobre a associação entre obesidade e diferentes desfechos periodontais. Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados Medline, Scopus, Lilacs (BBO), SIGLE e na base de resumos apresentados nos Congressos da International Association of Dental Research (IADR), identificando estudos que avaliaram a associação entre diferentes medidas de obesidade (índice de massa corporal, circunferência da cintura, entre outros) e desfechos periodontais (cálculo dental, gengivite, periodontite, entre outros). Foram identificados 5246 títulos e incluídos 42 artigos. A estimativa combinada usando modelo com efeito randômico [OR 1,58 (95% CI 1,41 – 1,76)] sugere a existência de associação entre desfechos periodontais e obesidade. Apenas um estudo selecionado avaliou associação com gengivite e cálculo dental. Estudos que utilizaram medidas de periodontite [OR 1,13 (95% CI 1,04 – 1,22)] ou caracterizaram como doença periodontal [OR 1,43 (95% CI 1,25 – 1,63)] mostraram associação com obesidade.

ABSTRACT

Evidence on the association between different measures of obesity and periodontal outcomes are unclear. This manuscript was aimed at carrying out a systematic review of the evidence on the association between obesity and different periodontal outcomes. A systematic review in Medline, Scopus, Lilacs (BBO), SIGLE and base abstracts submitted to Congress of the International Association of Dental Research (IADR) was carried out to identify studies that evaluated the association between different measures of obesity (body mass index, waist circumference among others) and periodontal outcomes (dental calculus, gingivitis, periodontitis among others). A total of 5246 titles were identified and 42 papers included. The pooled estimate using random effects model [1.58 (95% CI 1.41 to 1.76)] suggests an association between obesity and periodontal outcomes. Only one study evaluated selected association with gingivitis and dental calculus. Studies using measures of periodontitis [1.13 (95% CI 1.04 to 1.22)] or characterized as periodontal disease [1.43 (95% CI 1.25 to 1.63)] were associated with obesity.

La asociación entre las diferentes medidas de la obesidad y los resultados periodontales todavía no está clara. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de la evidencia sobre la asociación entre la obesidad y los resultados periodontales diferentes. Se realizó una revisión sistemática en Medline, Scopus, Lilacs (BBO), SIGLE y resúmenes de base presentados al Congreso de la Asociación Internacional de Investigación Dental (IADR), la identificación de los estudios que evaluaron la asociación entre las diferentes medidas de la obesidad (índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, entre otros) los resultados periodontales (cálculo dental, la gingivitis, la periodontitis, entre otros). Se identificaron 5246 títulos e incluyeron 42 artículos. La estimación combinada mediante el modelo de efectos aleatorios [1,58 (CI 1,41-1,76 95%)] sugiere la existencia de una asociación entre la obesidad y los resultados periodontales. Sólo un estudio evaluó la asociación seleccionada con el cálculo gingivitis y dental. Los estudios que utilizaron medidas de periodontitis [1,13 (IC 1.4 a 1.22 95%)] o caracterizaron el resultado como enfermedad periodontal [1,43 (CI 1,25-1,63 95%)] fueron asociados con la obesidad.

Eduardo Dickie de Castilhos. Programa de pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil. Avenida Marechal Deodoro, 1160 - Terceiro Andar. Pelotas, RS. Cep: 96020-220. Caixa postal 464. Fone / fax (+55 53) 3284-1300. e-mail - eduardo.dickie@ gmail.com.

Bernardo Lessa Horta. Programa de pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Tania Izabel Bighetti. Departamento de odontologia Social e Preventiva. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este estudo foi realizado com recursos próprios dos pesquisadores

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

INTRODUÇÃO

A obesidade é um fator de risco para diversas doenças crônicas, tais como doenças cardiovasculares e câncer (WHO 2000). A Organização Mundial de Saúde estimou que em 2012 a obesidade foi responsável por cerca de 2,8 milhões de mortes no mundo (WHO 2012). Além do risco de doenças crônicas não transmissíveis, diversos estudos tem relatado que a obesidade pode estar associada ao desenvolvimento de doenças periodontais. Por exemplo, Al-Zharani e colaboradores (2003) relataram maior chance de doença periodontal entre adultos jovens com obesidade geral [OR=1,76 (IC 95% 1,19; 2,61)] e obesidade abdominal [OR=2,27(1,48; 3,49)].

Os mecanismos biológicos que explicam o aumento do risco de doença periodontal em indivíduos obesos ainda não estão completamente determinados. A

obesidade está associada tanto com o aumento de marcadores de inflamação sistêmica, como também de comportamentos de risco para doença bucais, como por exemplo o consumo de carboidratos (Hujoel 2009). A maior suscetibilidade à infecção devido ao aumento dos níveis séricos de citosinas inflamatórias é outro possível mecanismo causal (Pischon, 2007). Neste sentido, Perri e colaboradores (Perri, Nares et al. 2012) relataram que obesidade e periodontite estão associadas com o aumento na regulação ao nível do periodonto de microRNA com fins inflamatórios e metabólicos.

As doenças periodontais englobam várias patologias que acometem os tecidos de suporte dentário, que apresentam diferentes etiologias. A forma mais leve de doença periodontal é a gengivite enquanto que as periodontites são formas mais severas. No tocante a etiologia, a gengivite está geralmente relacionada à higiene deficiente (Armitage, 1999). Na periodontite ocorre destruição tecidual com resposta inflamatória sistêmica. Embora a gengivite esteja diretamente relacionada à higiene oral inadequada, estudos sugerem que também pode ser suscetível a um componente inflamatório de origem sistêmica (Wu, Trevisan et al. 2000). Também tem sido relatado que cálculo dentário está associado com obesidade (de Castilhos, Horta et al. 2012).

No tocante a associação entre doença periodontal e obesidade, Suvane e colaboradores (Suvan, D'Aiuto et al.) observaram que o risco de periodontite foi maior entre os adultos com obesidade [pooled OR 1,81 (95% IC: 1,42-2,30)] e sobrepeso [pooled OR 1,27 (95% IC: 1,06-1,51)]. Esta tendência de aumento do risco de doença periodontal entre indivíduos com obesidade e sobrepeso sugere que a associação com obesidade pode ser causal. Em outra metanálise, Chaffee and Weston (Chaffee and Weston 2010) relataram um odds ratio combinado de 1,35 (95% IC: 1,23; 1,47) para doença periodontal entre adultos obesos. Estas revisões incluíram apenas estudos que avaliaram periodontite, a forma mais severa de doença periodontal. Não foram identificadas outras revisões sistemáticas que avaliaram outros desfechos periodontais como gengivite e cálculo dentário.

A avaliação da associação entre obesidade e as diferentes formas de doença periodontal é importante, pois pode permitir maior entendimento dos mecanismos envolvidos nesta associação assim como a predisposição a manifestações precoces e desenvolvimento de fatores de risco para periodontite. O objetivo deste estudo foi

realizar uma revisão sistemática das evidências na associação entre obesidade e desfechos periodontais.

MATERIAIS E MÉTODOS

A busca eletrônica foi primeiramente realizada nas bases eletrônicas Medline, Scopus, Lilacs (BBO), SIGLE e na base de dados de resumos apresentados nos Congressos da International Association of Dental Research (IADR) (em 18/10/2012). Não foram estabelecidos limites para a inclusão dos estudos de acordo com o idioma ou ano de publicação. Na busca eletrônica, combinou-se cada um dos termos referentes à exposição (obesidade) com um dos termos do desfecho (doença periodontal) usando o conector booleano AND. Foram utilizados os descritores: Obesity, bodyweight, body composition, body fat, hyperphagia, overweight, over weight, overeat, overfed, binge eating disorder, weight gain, weight loss, fat, metabolic syndrome x, body mass index, waist circumference, hip, diet, measure, periodontal diseases, periodontitis e gingivitis

A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção dos artigos, inicialmente excluímos as referências em duplicata. A seguir, os títulos dos artigos identificados foram avaliados por dois revisores independentes (EDC e TIB) e todas as discordâncias foram resolvidas por um terceiro árbitro (BLH). Em seguida foi feita uma revisão cuidadosa dos resumos dos artigos incluídos na primeira etapa e foram incluídos artigos de revisão relacionados ao tema e pesquisas que avaliaram a associação entre obesidade e doença periodontal. Os artigos identificados na etapa anterior foram lidos para inclusão na meta-análise, sendo excluídos os artigos que: avaliaram o risco de obesidade em indivíduos com doença periodontal, artigos em outros idiomas que não português, inglês e espanhol, editoriais e comentários e aqueles que não apresentaram medida de risco. Ao final desta etapa, foi revisada a lista de referências dos artigos originais e de revisão encontrados em busca de estudos que não tinham sido identificados nas etapas anteriores. Finalmente, foi feita pesquisa na base de dados WEB of Knowledge em busca de artigos que tivessem citado aqueles incluídos na revisão.

As informações dos artigos incluídos na revisão foram extraídas utilizando formulário padronizado, que avaliou a medida de associação e algumas características metodológicas dos estudos, tais como delineamento, tamanho da amostra, sexo e faixa etária dos participantes, medidas de obesidade e critérios de exame das alterações periodontais. A extração foi realizada por dois pesquisadores independentes (EDC e TIB). As divergências foram discutidas e resolvidas por um terceiro avaliador (BLH).

Publicações que avaliaram a mesma população-alvo foram identificadas e foi incluída aquela que avaliou a população com maior idade. Por outro lado, aquelas publicações que usaram diferentes medidas de exposição e/ou desfecho foram incluídas nas análises segundo critérios previamente definidos. Em relação à medida de obesidade, foram priorizados os estudos que utilizaram o índice de massa corporal (IMC) seguido de circunferência da cintura (CC) para a estimativa global. Apenas um estudo utilizou IMC e razão cintura-quadril para definir a presença de obesidade. Em relação às medidas de doença periodontal, foi priorizada a perda de inserção (PI), seguida de profundidade de bolsa (PB), medidas combinadas (PI e PB), índice periodontal comunitário, perda óssea alveolar e presença de cálculo. Em todos os estudos utilizou-se o risco que comparou os grupos mais extremos de obesidade em relação ao desfecho periodontal. Por outro lado, quando avaliamos se a obesidade abdominal está mais associada à doença periodontal do que à obesidade geral, ambas análises foram incluídas.

Análise estatística

As análises foram realizadas utilizando o pacote estatístico Stata 12.0. A estimativa global foi calculada utilizando os modelos fixo e randômico (DerSimonian e Laird) e a heterogeneidade entre os estudos foi avaliada usando o teste Q e foi utilizado um valor de $p < 0.1$ para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Nas análises em que foi identificada heterogeneidade entre os estudos, utilizou-se o modelo randômico para obter a estimativa global.

Uma vez identificada heterogeneidade entre os estudos, foi realizada uma metaregressão para determinar a associação entre as covariáveis e o risco de ocorrência de desfecho periodontal em função de obesidade. Nesta etapa foram avaliadas variáveis relativas aos critérios de obesidade, critérios de avaliação periodontal, variáveis de

ajuste, delineamento, tamanho de amostra e se o estudo incluiu somente homens, mulheres ou ambos os sexos.

RESULTADOS

Nesta revisão incluímos 39 artigos que somados avaliaram 85164 indivíduos e estão apresentados na Tabela 1. A Figura 2 apresenta os resultados dos estudos incluídos na revisão. Alguns estudos entraram mais de uma vez, por terem avaliado separadamente homens e mulheres ou diferentes grupos etários. A Figura mostra que os resultados foram heterogêneos, o que foi confirmado pelo teste de heterogeneidade ($p < 0,001$). Por outro lado, trinta e sete estudos relataram maior risco de desfechos periodontais em indivíduos obesos enquanto apenas cinco observaram menor risco em obesos, com razões de odds variando entre 0,84 e 0,95. A estimativa global combinada foi 1,58 (Intervalo de confiança 95%: 1,41 – 1,76) usando modelo com efeito randômico.

Estudos que avaliaram periodontite (perda de inserção clínica ou radiográfica associada ou não a bolsa periodontal) [OR 1,56 (IC 95%: 1,35; 1,80)] e doença periodontal (presença de bolsa ou recessão gengival sem medida de perda de inserção) [OR 1,62 (IC 95%: 1,39; 1,89)] não apresentaram diferença significativa e ambos apresentaram associação com obesidade. Apenas o estudo de Castilhos e colaboradores (2012) foi incluído na revisão e avaliou gengivite e cálculo. O estudo de Tomofuji e colaboradores também coletou medidas de placa e cálculo dentário, mas não como desfecho.

A tabela 2 mostra que a maioria dos estudos identificados utilizou delineamento transversal e as estimativas globais foram similares entre os diferentes delineamentos utilizados, com os intervalos de confiança de um delineamento englobando as estimativas agrupadas dos demais. Por outro lado, os estudos com maior tamanho de amostra (> 1000 indivíduos) apresentaram menor estimativa de risco combinado e o seu intervalo de confiança não englobou a estimativa para os estudos com menor tamanho. Apesar da razão de odds ter sido menor [1,38(IC 95%: 1,24; 1,54)], o intervalo de confiança para a estimativa agrupada entre os estudos de maior tamanho de amostra não englobou a unidade. Quanto à definição de obesidade o critério mais utilizado foi o índice de massa corporal, seguido de circunferência da cintura e razão cintura-quadril. Os estudos que definiram a presença de obesidade a partir do IMC e da circunferência

da cintura apresentaram resultados similares. Em relação aos desfechos periodontais, o critério mais utilizado foi o índice periodontal comunitário (CPI) e resultou na menor estimativa agrupada [OR 1,36 (IC 95%: 1,16; 1,58)], estudos que utilizaram medidas de perda de inserção isolada ou combinada apresentaram valores intermediários enquanto os que utilizaram apenas profundidade de sondagem observaram o maior efeito combinado [OR 2,48 (IC 95%: 1,76; 3,51)]. Os estudos que ajustaram as estimativas para fatores de confusão apresentaram maior estimativa de risco que aqueles sem ajuste. Por outro lado, estudos que ajustaram para glicemia e utilização de serviço, apresentaram risco reduzido em relação às análises brutas.

A tabela 3 apresenta os resultados da análise univariada de metarregressão. Tamanho da amostra e critério de exame periodontal foram as características que mais explicaram a heterogeneidade entre os estudos, 21,6% e 16,3%, respectivamente.

A Figura 3 sugere um viés de publicação, pois estariam faltando estudos com pequeno tamanho da amostra que apresentaram resultados negativos. O teste de Egger apresentou um valor de $p = 0,074$.

DISCUSSÃO

O presente estudo procurou avaliar a magnitude da associação entre manifestações de diferentes desfechos periodontais (gingivite, cálculo, periodontite e doença periodontal não especificada) e medidas de obesidade. Este é o primeiro estudo, do nosso conhecimento, a utilizar meta-regressão para explicar a fonte e magnitude de heterogeneidade entre os estudos. A estimativa combinada sugere a existência de associação entre desfechos periodontais e obesidade já relatada em revisões anteriores (Chaffee and Weston 2010; Suvan, D'Aiuto et al. 2011). Apesar da heterogeneidade encontrada nos estudos, apenas cinco apresentaram resultados indicando menor risco de desfechos periodontais em obesos (Kwon, Ha et al.; Wakai, Kawamura et al. 1999; Borges-Yanez, Irigoyen-Camacho et al. 2006; Kongstad, Hvidtfeldt et al. 2009; de Castilhos, Horta et al. 2012) e mesmo assim a magnitude desta proteção era pequena e não foi estatisticamente significativa. Em relação às medidas de obesidade, estudos que utilizaram IMC e circunferência da cintura para avaliar a presença de obesidade, apresentaram resultados similares, apesar da literatura sugerir que a obesidade visceral

estaria mais associada com alterações sistêmicas e que em teoria tornaria o indivíduo mais suscetível a alterações como os desfechos periodontais {Han e col., 2010} {Reeves e col., 2006}. O efeito combinado de estudos que avaliaram separadamente indivíduos segundo sexo resultou em um risco maior de ocorrência de desfechos periodontais em mulheres obesas, quando comparadas ao efeito em homens.

Diversas fontes com potencial de explicar a heterogeneidade entre os estudos foram avaliadas. As variáveis que mais contribuíram na explicação da heterogeneidade foram o tamanho da amostra, medida do desfecho periodontal e tipo de estudo. No tocante ao tamanho da amostra, os estudos com maiores amostras apresentaram menor risco. Este resultado sugere a presença de viés de publicação, fato indicado também pelo gráfico de funil. Por outro lado, é importante salientar que mesmo entre os estudos de maior tamanho da amostra ainda se observa maior risco de desfechos periodontais entre os obesos. O viés de publicação apenas superestimou a medida global, mas não pode ser considerado como responsável pela associação observada.

O critério de exame periodontal também explicou parte da heterogeneidade. Estudos que utilizaram CPI, um índice com finalidades epidemiológicas que caracteriza desfechos periodontais como gengivite, cálculo e periodontite (através de profundidade de sondagem) apresentaram resultados similares aos estudos que utilizaram nível de inserção clínica, uma medida clínica de destruição do tecido periodontal característica da periodontite. Os estudos que apresentaram maior risco foram aqueles que utilizaram profundidade de sondagem de forma isolada, que pode representar tanto inflamação do tecido gengival quanto destruição do tecido periodontal. Estes achados sugerem que a medida dos desfechos periodontais utilizada pode explicar parte da heterogeneidade dos estudos abordados. A heterogeneidade também pode ser explicada em parte pelo delineamento dos estudos. Este achado deve ser considerado com cautela, uma vez que poucos estudos utilizando delineamento de casos e controles foram incluídos nesta metanálise.

A estimativa combinada considerando ajuste para variáveis de confusão apresentou resultados similares aos de Chaffe e colaboradores (Chaffee and Weston 2010) que não identificaram diferença entre estudos com resultados brutos e ajustados. Mesmo o ajuste para glicemia, fator de risco estabelecido para problemas periodontais, não mostrou diferença entre os estudos com diferentes estimativas brutas e ajustadas.

Estudos com ajuste para tabagismo apresentaram estimativa combinada similar [1,54 (IC 95%: 1,34; 1,77)] a dos estudos com estimativa bruta [1,54 (IC 95%: 1,15; 2,06)]. Por outro lado, o ajuste para outros fatores de confusão, que não o tabagismo, ocasionaram aumento na magnitude da medida de efeito [1,91 (IC 95%: 1,39; 2,62)]. Este resultado pode ser devido ao tabagismo estar associado ao mesmo tempo com um menor peso corporal e com maior risco de doença periodontal (Mineur e col., 2011; Cesar Neto e col., 2012).

O presente estudo não foi capaz de avaliar entre gengivite e cálculo com medidas de obesidade devido ao pequeno número de estudos. Futuros estudos devem buscar reduzir a variabilidade na definição das variáveis de exposição e desfecho. Utilização de critérios estabelecidos para obesidade (Critérios de IMC e CC da OMS) e de doenças periodontais definidos em consensos (Page, 2007; Eke, 2012) devem ser utilizados. A avaliação da associação de obesidade com gengivite e cálculo dental também deve ser abordada. O pequeno número de estudos longitudinais reforça a necessidade de mais investigações com esse delineamento. A identificação de novos fatores de risco e hipóteses causais também deve ser avaliada em futuros delineamentos incluindo variáveis como estresse, atividade física e aspectos genéticos predisponentes.

Referências

- Borges-Yanez, S. A., M. E. Irigoyen-Camacho, et al. (2006). "Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico." J Clin Periodontol**33**(3): 184-94.
- Chaffee, B. W. and S. J. Weston (2010). "Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis." J Periodontol**81**(12): 1708-24.
- de Castilhos, E. D., B. L. Horta, et al. (2012). "Association between obesity and periodontal disease in young adults: a population-based birth cohort." J Clin Periodontol**39**(8): 717-24.
- Hujoel, P. (2009). "Dietary carbohydrates and dental-systemic diseases." J Dent Res**88**(6): 490-502.
- Kongstad, J., U. A. Hvidtfeldt, et al. (2009). "The relationship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study." J Periodontol**80**(8): 1246-53.
- Kwon, Y. E., J. E. Ha, et al. "The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults." Journal of Clinical Periodontology**38**(9): 781-786.
- Perri, R., S. Nares, et al. (2012). "MicroRNA modulation in obesity and periodontitis." J Dent Res**91**(1): 33-8.
- Suvan, J., F. D'Aiuto, et al. "Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review." Obes Rev**12**(5): e381-404.
- Suvan, J., F. D'Aiuto, et al. (2011). "Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review." Obes Rev**12**(5): e381-404.
- Wakai, K., T. Kawamura, et al. (1999). "Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease." J Clin Periodontol**26**(10): 664-72.
- WHO (2000). "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation." World Health Organ Tech Rep Ser**894**: i-xii, 1-253.
- WHO. (2012). "Obesity and overweight." Retrieved october 18, 2012, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

Wu, T., M. Trevisan, et al. (2000). "Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen." Am J Epidemiol**151**(3): 273-82.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos. O quadro descreve o processo de seleção dos artigos incluídos na revisão passo a passo.

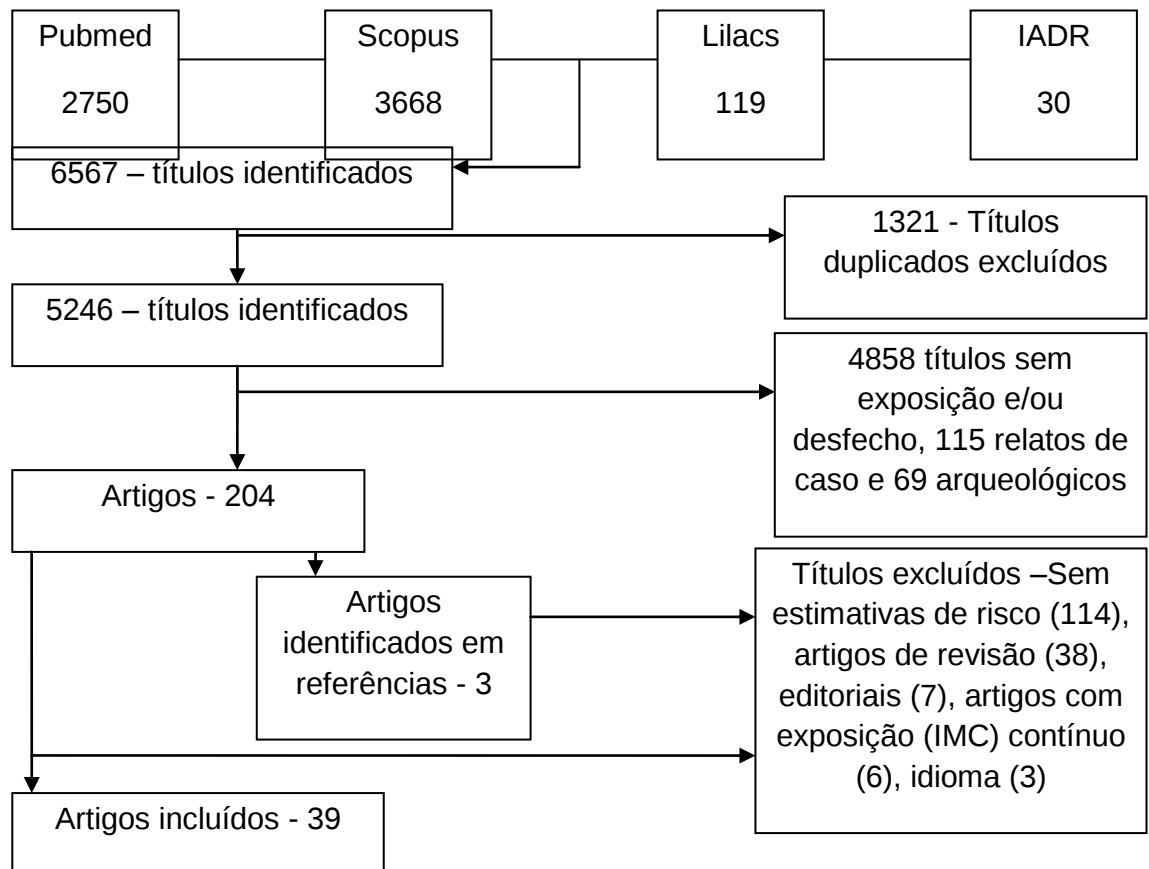


Figura 2 – Estimativa global combinada de risco entre medidas de obesidade e desfechos periodontais

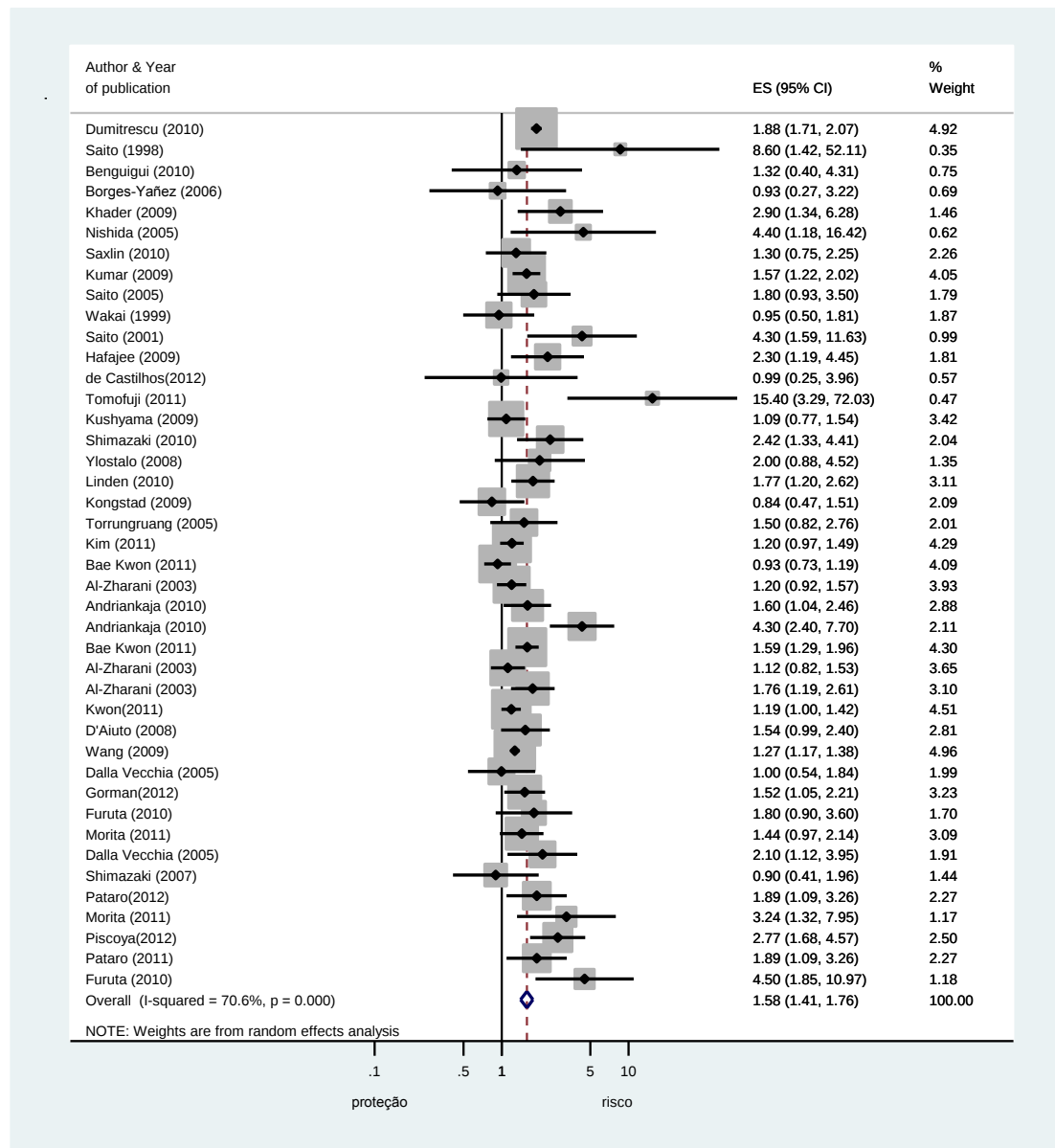


Figura 3 – Gráfico de funil da força da associação em relação à precisão da estimativa entre obesidade e doença periodontal com teste de Egger.

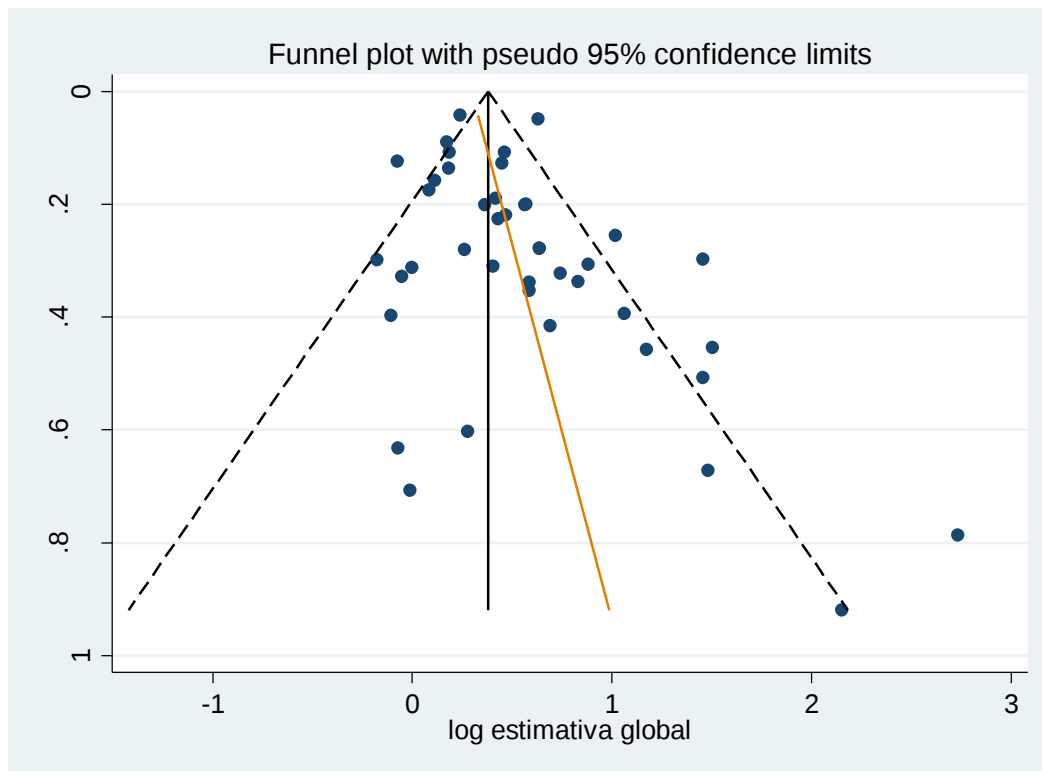


Tabela 1 – Característica dos estudos incluídos na revisão.

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Al-Zharani (2003)	Transversal	13655 de 18 a 90 anos de idade divididos em: 5608 (18 a 34 anos), 5092 (35 a 59 anos) e 2965 (60 a 90 anos)	IMC: desnutrido <18,5 kg/m ² ; normal 18.5 a 24,9 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Nível de inserção + profundidade de sondagem: 1 ou mais sítios com perda de inserção maior ou igual a 3mm e profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm
Andriankaja (2010)	Transversal	3517 homens e 3914 mulheres de 20 a 90 anos de idade	Circunferência da cintura Obeso homens > 102cm e mulheres > 88cm	Profundidade de sondagem profundidade de sondagem média >=2,5
BaeKwon (2011)	Transversal	2694 homens e 4134 mulheres de 19 anos de idade ou mais	Circunferência da cintura Obeso homens >=90 cm e mulheres >=85 cm	Índice Periodontal Comunitário; pelo menos 1 sítio com profundidade de sondagem >3,5

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Benguigui (2010)	Transversal	255 indivíduos com 35 a 74 anos de idade.	Circunferência da cintura Obeso homens > 102cm e mulheres > 88cm	Nível de inserção + profundidade de sondagem Periodontite severa: 2 ou mais sítios com perda de inserção ≥ 5 mm não no mesmo dentes ou 2 ou mais sítios com profundidade de sondagem ≥ 6 mm não no mesmo dente
Borges-Yañez (2006)	Transversal	315 indivíduos com 60 anos de idade ou mais	IMC: Obesidade: maior ou igual a 30 kg/m ²	Nível de inserção Periodontite: perda de inserção ≥ 4 mm em dois sítios

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
D'Aiuto (2008)	Transversal	11029 indivíduos com 17 anos de idade ou mais	Circunferência da cintura: Obeso homens > 102cm e mulheres > 88cm	Nível de inserção + profundidade de sondagem: 2 sítios não no mesmo dente com perda de inserção periodontal igual ou maior que 6 mm ou pelo menos 1 sítio com profundidade de sondagem igual ou maior que 4mm
Dalla Vecchia (2005)	Transversal	329 homens e 377 mulheres de 30 a 65 anos de idade	IMC: normal 18.5 a 24.9 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso ≥30 kg/m ² .	Nível de inserção: 30% ou mais dos dentes com perda de inserção maior ou igual a 5mm
Dumitrescu (2010)	Caso controle	79 indivíduos com idade entre 16 a 69 anos	IMC: normal <25 kg/m ² e obeso ≥25 kg/m ²	Nível de inserção: sítios com perda de inserção > 5mm

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Ekuni (2008)	Transversal	618 indivíduos com idade entre 18 a 24 anos	IMC: desnutrido <18,5 kg/m ² ; normal 18.5 a 24,9 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Índice Periodontal Comunitário 3 ou 4
Furuichi (2003)	Transversal	746 mulheres e 568 homens com 40 anos ou mais	IMC: contínuo	Índice Periodontal Comunitário: Três grupos 0-2, 3 e 4.
Furuta (2010)	Transversal	1264 homens e 961 mulheres de 18-19 anos	IMC: normal menor 25 kg/m ² ; sobrepeso/obeso 25 ou mais kg/m ²	Profundidade de sondagem igual ou maior a 4mm em um ou mais dentes
Gorman(2012)	Painel	1038 homens com idade de 21 a 84 anos	IMC: normal: 18,1–24,9 kg/m ² ; sobrepeso: 25–29,9 kg/m ² ; obeso: >30 kg/m ²	Nível de inserção: >= 5 mm

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Hafajee (2009)	Transversal	695 indivíduos com idade de 18 a 86 anos	IMC: normal menor 25 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Índice Periodontal Comunitário: pelo menos 20 dentes, mais que 5% dos sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm e mais que 5% dos sítios com perda de inserção maior ou igual a 4mm
Khader (2009)	Transversal	340 indivíduos com idade de 18 a 80 anos	IMC: sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso ≥ 30 kg/m ²	Nível de inserção + profundidade de sondagem: 4 ou mais dentes com pelo menos 1 sítio com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm e perda de inserção maior ou igual a 3mm

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Kim (2011)	Transversal	2285 indivíduos com idade maior de 19 anos	Circunferência da cintura Obeso homens > 102cm e mulheres > 88cm	Índice Periodontal Comunitário: pelo menos um sítio com profundidade de sondagem ≥ 1 a > 3.5 mm
Kongstad (2009)	Transversal	1504 indivíduos com idade de 20 a 95 anos	IMC: normal menor 25 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Nível de inserção: perda de inserção maior ou igual a 3mm
Kumar (2009)	Transversal	513 indivíduos com idade de 18 a 54 anos	IMC: baixo peso <18,5 kg/m ² ; normal 18.5 a 24,9 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Índice Periodontal Comunitário: Maior que 3
Kushyama (2009)	Transversal	1070 indivíduos com idade de 40, 50 60 ou 70 anos	IMC: normal <25 kg/m ² ; obeso ≥ 25 kg/m ²	Índice Periodontal Comunitário: Maior ou igual a 3.

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Linden (2010)	Coorte	1362 homens com idade entre 60 e 70 anos	IMC contínuo	Periodontite moderada = 2 dentes com nível de inserção ≥ 6 mm e uma bolsa com profundidade de sondagem ≥ 5 mm.
Marugame (2003)	Transversal(Caso-controle)	664 homens de 46 à 57 anos	IMC: por 5.14Kg/m ²	Perda óssea alveolar: Porcentagem média de suporte ósseo alveolar.
Morita (2011)	Coorte	2787 homens e 803 mulheres de 21 à 69 anos	IMC: baixo peso <22 kg/m ² ; normal 22,0 a 24,9 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm em um dente
Nishida (2005)	Transversal	290 homens e 82 mulheres com idade de 20 a 59 anos	IMC: seis grupos <20 kg/m ² ; 20,0 a 21,9 kg/m ² 22,0 a 23,9 kg/m ² ; 24 a 25.9 kg/m ² ; 26,0 a 27,9 kg/m ² ;28 ou mais kg/m ²	Profundidade de sondagem: Porcentagem de dentes com mais de 3,5mm de profundidadede sondagem.

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Pataro (2011)	Transversal	848	IMC	Nível de inserção + profundidade de sondagem
Pataro(2012)	Transversal	594 mulheres com idade entre 18 e 65 anos	IMC: normal 20 a 24,99 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.99 kg/m ² ; obeso nível I 30 a 34,99 kg/m ² ; obeso nível II 35 a 39,99 kg/m ² ; obeso nível I 40 ou mais kg/m ² ;	Periodontite 2 ou mais faces proximais com Nível de inserção $\geq$ 4mm ou profundidade de sondagem $\geq$ 5mm
Piscoya(2012)	Caso controle	810 mulheres grávidas com idade entre 13 e 46 anos	IMC: desnutrido <18,5 kg/m ² ; normal 18.5 a 24,9 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Periodontite 4 ou mais dentes com Nível de inserção $\geq$ 3mm ou profundidade de sondagem $\geq$ 4mm
Reeves (2006)	Caso e controle	1093 homens e 1359 mulheres com idade entre 13 a 21 anos	Circunferência da cintura: contínua	Um ou mais dentes com perda de inserção maior 3mm e profundidade de sondagem maior de 3mm

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Saito (1998)	Transversal	172 mulheres e 69 homens com idade entre 20 e 59 anos	IMC: baixo peso <20,0 kg/m ² ; normal 20.0 a 24,9 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Índice Periodontal Comunitário: Maior ou igual a 3.
Saito (2001)	Transversal	512 mulheres e 131 homens com idade entre 19 e 79 anos	Razão cintura quadril (obeso >0.8 mulheres e >0.9 homens) e IMC: : baixo peso <22,0 kg/m ² ; normal 22.0 a 24,9 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Profundidade de sondagem igual ou maior que 4 mm
Saito (2005)	Transversal	584 mulheres com idade entre 40 e 79 anos	IMC, percentual de gordura e razão cintura-quadril em quartis	Média do nível de inserção em quintis e média de profundidade de sondagem
Saxlin (2009)	Transversal	153 homens e 277 mulheres com idade entre 45 e 64 anos	IMC: contínuo	Número de dentes com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm ou 6mm.

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Saxlin (2010)	Longitudinal	396 indivíduos com idade entre 30 e 59 anos	IMC: normal menor 25 kg/m ² ; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso 30 ou mais	Número de dentes com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm
Shimazaki (2007)	Transversal	584 mulheres com idade entre 40 e 79 anos	Circunferência da cintura: maior que 88cm	Média de profundidade de sondagem maior ou igual a 2mm e média de perda de inserção maior que 3mm
Shimazaki (2010)	Transversal	1160 com idade entre 20 e 77 anos	IMC em quintis, e percentual de gordura em quintis por sexo.	Índice Periodontal Comunitário: periodontite moderada (0 a 2 sextantes com código 3 ou 4) e severa (3 ou mais sextantes com código 3 ou 4)
Tomofuji (2011)	Transversal	413 homens e 388 mulheres com idade entre 18 e 25 anos	IMC: baixo peso <18,5 kg/m ² ; normal 18.5 a 22,9 kg/m ² ; sobrepeso 23 ou mais kg/m ²	Índice Periodontal Comunitário: Código 3 ou 4

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Torrungruang (2005)	Transversal	1492 homens e 513 mulheres com idade entre 50 e 73 anos	IMC baixo peso <18,5 kg/m ² ; normal 18.5 a 22,9 kg/m ² ; em risco 23 a 24.9 kg/m ² ;obeso I 25 a 29.9 kg/m ² ; obeso II 30 ou mais. Circunferência da cintura Obeso homens > 90cm e mulheres > 80cm	Média de perda de inserção: Média <2.5mm, moderada 2.5 à 3.9mm e severa 4mm ou mais.
Wakai (1999)	Transversal	517 homens e 113 mulheres com idade entre 23 e 83 anos	IMC: <19,9 kg/m ² ; 20.0 a 21,9 kg/m ² ; 22.0 a 23.9 kg/m ² ; 24 a 25.9 kg/m ² ; 26 ou mais kg/m ²	Índice Periodontal Comunitário: Três grupos 0-2, 3 e 4.
Wang (2009)	Transversal	4325 homens e 7798 mulheres com idade de 35 a 44 anos	IMC: obeso maior ou igual a 25 kg/m ² ; Circunferência da cintura: Obeso homens >= 90cm e mulheres >= 80cm	Índice Periodontal Comunitário maior ou igual que 3

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Critério de Obesidade	Critério de exame periodontal
Ylostalo (2008)	Transversal	2841 indivíduos com idade de 30 anos ou mais	IMC: em quintis	Número de dentes com profundidade de sondagem com 4mm ou mais.
de Castilhos(2012)	Transversal	379 homens e 339 mulheres com idade de 23 a 24 anos	IMC: normal menor 25 kg/m²; sobrepeso 25 a 29.9 kg/m²; obeso 30 ou mais Circunferência da cintura: (homens < 94 cm, mulheres <80 cm), nível 1 (homens >=94 e <102 cm, Mulheres >=80 e <88 cm)e nível 2 (homens >= 102 cm; Mulheres>= 88 cm)	Presença de bolsa com 4mm ou mais em um dente; Presença de cálculo em um dente; ausência de sangramento gengival, ou presença em um dente e dois ou mais.

Tabela 2 - Obesidade e desfechos periodontais: Metanálise de efeitos aleatórios de desfechos periodontais por subgrupo

Análise de subgrupo	Número de estimativas	OR	intervalo de confiança95%	Valor de p	
Tipo de estudo					
Transversal	35	1,52	1,35	1,71	p<0,001
Caso e controle	2	2,10	1,49	2,97	p<0,001
Coorte	4	1,62	1,25	2,11	p<0,001
Painel	1	1,52	1,05	2,21	p=0,027
Amostra					
<500	9	1,77	1,34	2,33	p<0,001
501-1000	13	2,05	1,55	2,71	p<0,001
>1000	19	1,38	1,24	1,54	p<0,001
Sexo					
Ambos	31	1,52	1,34	1,72	p<0,001
Masculino	4	1,43	1,13	1,81	p=0,003
Feminino	7	2,17	1,58	2,96	p<0,001
Critério de obesidade					
IMC	32	1,63	1,43	1,86	p<0,001
Circ. Cintura	9	1,40	1,12	1,74	p=0,007
RCQ + IMC	1	4,30	1,59	11,63	p=0,004
Critério de exame periodontal					
CPI	11	1,36	1,16	1,58	p<0,001
Nível de inserção/perda de inserção	8	1,40	1,05	1,86	p=0,022
Profundidade de sondagem/bolsa periodontal	9	2,48	1,76	3,51	p<0,001
Nível de inserção + profundidade de sondagem	7	1,51	1,21	1,88	p<0,001

Continua tabela 2

Controle para glicemia					
Bruto	4	1,54	1,15	2,06	p=0,004
Ajustado	24	1,74	1,45	2,10	p<0,001
Ajustado + Glicemia	14	1,45	1,23	1,71	p<0,001
Controle para higiene					
Bruto	4	1,54	1,15	2,06	p=0,004
Ajustado	16	1,68	1,36	2,06	p<0,001
Ajustado + higiene	22	1,55	1,31	1,84	p<0,001
Controle para utilização de serviço odontológico					
Bruto	4	1,54	1,15	2,06	p=0,004
Ajustado	16	1,65	1,40	1,95	p<0,001
Ajustado + utilização de serviço odontológico	22	1,50	1,24	1,81	p<0,001
Controle para tabagismo					
Bruto	4	1,54	1,15	2,06	p=0,004
Ajustado	10	1,91	1,39	2,62	p<0,001
Ajustado + tabagismo	28	1,54	1,34	1,77	p<0,001
Desfecho periodontal					
Periodontite	18	1,13	1,04	1,22	p=0,003
Gengivite	1	0,99	0,25	3,96	*
Doença periodontal	22	1,43	1,25	1,63	p=0.052
Estimativa Global	42	1,58	1,41	1,76	p<0,001

*Não calculado

Tabela 3 – Meta-regressão de covariáveis entre Obesidade e desfechos periodontais.

Análise de subgrupo	Redução percentual do I^2 após Ajuste para covariável
Tipo de estudo	13,9
Amostra	21,6
Sexo	1,5
Critério de obesidade	1,9
Critério de exame periodontal	16,3
Controle para glicemia	0,0
Controle para tabagismo	0,0
Controle para higiene	0,0
Controle para utilização de serviço odontológico	0,0

**20 Artigo 2 - Publicado em Journal of Clinical Periodontology 2012
August; 39(8): 717–724.**

Association between obesity and periodontal disease in young adults: a population-based birth cohort

Eduardo Dickie de Castilhos¹,
Bernardo Lessa Horta¹, Denise
Petrucchi Gigante¹, Flávio Fernando
Demarco¹, Karen Glazer Peres² and
Marco Aurélio Peres²

¹Post-Graduate Program in Epidemiology,
Pelotas Federal University, Pelotas, Brazil;

²Department of Public Health, Post-Graduate
Program in Public Health, Center for Health
Sciences, Federal University of Santa
Catarina, Florianópolis, Brazil

de Castilhos ED, Horta BL, Gigante DP, Demarco FF, Peres KG, Peres MA.
Association between obesity and periodontal disease in young adults: a population-based
birth cohort. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 717–724. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01906.x.

Abstract

Aim: To evaluate the association between obesity and periodontal disease and the mediating effect of oral hygiene, systemic inflammation and carbohydrate intake.

Material and methods: Subjects born in 1982 in Pelotas, Brazil ($n = 5,914$), have been followed for several times. Oral health was assessed in a representative sample of 720 individuals at 24 years. Obesity, waist circumference and number of episodes with obesity between 15 and 23 years of age were the main exposures. Mediating effect of oral hygiene, C-reactive protein level and carbohydrate consumption was also assessed.

Results: Obese individuals were more likely to have ≥ 2 teeth with gingival bleeding. However, after adjusting for confounders, the association was not statistically significant [OR (obese $\times$ 2 or more teeth) 1.72 (95% CI: 0.95, 3.11)] and adjustment for potential mediators decreased the OR (OR = 1.38). The risk of presenting calculus in obese subjects was 10% higher [PR 1.10 (95% CI: 1.02, 1.18)]. The number of episodes of obesity between 15 and 23 years was associated with dental calculus. Periodontal pockets were not associated with obesity.

Conclusion: Systemic inflammation and oral hygiene may be mediating the association between obesity and gingivitis. Obesity was not associated with periodontal pockets in young adults in this cohort.

Re-use of this article is permitted in
accordance with the Terms and Conditions
set out at [http://wileyonlinelibrary.com/
onlineopen#OnlineOpen_Terms](http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms).

Key words: body mass index; cohort studies;
C-reactive protein; periodontal diseases;
waist circumference

Accepted for publication 24 April 2012

Conflict of interest and source of funding statement

The authors declare that there are no conflicts of interest.

This article is based on data from the study “Pelotas birth cohort, 1982” conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas. The 1982 birth cohort study is currently supported by the Wellcome Trust Initiative entitled Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change. Previous phases of the study were supported by the International Development Research Center, The World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq) and Brazilian Ministry of Health. The Oral Health Studies were supported by the Brazilian National Research Council (CNPq) – Research Financing (Process 479621/20047 – Flávio Fernando Demarco and Process 476985/20045 – Karen Glazer Peres).

It has been suggested that obesity is related to the occurrence of periodontal disease. Cross-sectional studies have reported the association between obesity and periodontal diseases (Wood et al. 2003), as well as with periodontitis (Al-Zahrani et al. 2003, Dalla Vecchia et al. 2005, Genco et al. 2005, Nishida et al. 2005, Saito et al. 2005, Ekuni et al. 2008, Khader et al. 2009, Kongstad et al. 2009) and gingivitis. It has also been reported that obesity is related to the presence

of risk factors for periodontal disease, such as biofilm and dental calculus (Borges-Yanez et al. 2006, Franchini et al. 2011). On the other hand, findings from cohort studies are heterogeneous. Morita et al. (2011) reported that periodontal disease was positively associated with body mass index (BMI) 5 years earlier, whereas Linden et al. (2007) did not observe an association between obesity in early adulthood and severity of periodontitis at the age of 60–70 years. A systematic review of Suvan et al. (2011) observed a heterogeneity among studies, but all of them have reported a higher odds of periodontitis among obese individuals [pooled odds ratio 2.13 (95% CI: 1.40; 3.26)]. Most of the studies were carried among adults and elderly people in the literature search, and we did not identify any study that have assessed whether obesity cause periodontal disease among young adults. It is important to evaluate this association among young adults to better understand the early systemic consequences of obesity.

Obesity is associated with a systemic inflammatory state, and elevated levels of C-reactive protein, a marker of low-grade inflammation, have been reported in obese individuals (Visser et al. 1999, Rexrode et al. 2003, Nazmi et al. 2008). This low-grade inflammation would be one of the mechanisms through which obesity triggers the installation and/or worsening of non-transmissible chronic diseases (Brooks et al. 2010), and it would also be related to the occurrence of periodontal disease (Pischon et al. 2007). Pischon et al. (2007) suggested that the secretion of inflammatory cytokines by adipose tissue could be triggered by lipopolysaccharide of gram-negative periodontal bacteria, leading to hepatic dyslipidemia and reduction in insulin sensitivity. This reaction would be enhanced in individuals with higher amounts of adipose tissue and would exacerbate the systemic inflammatory condition predisposing to the establishment or aggravation of inflammatory diseases such as periodontitis. The knowledge about how molecular and cellular pathways are related to periodontal disease is far from complete, requiring other studies (Preshaw & Taylor 2011). On the other hand, obesity is

also associated with risk factors for periodontal disease, for example, consumption of carbohydrates is higher among obese subjects (Hujoel 2009). Therefore, obesity could be a marker of a risky behaviour for periodontal disease, not a risk factor (Genco et al. 2005, Hujoel 2009).

As previously mentioned, many studies have observed an association between obesity and periodontal disease, but the possible mechanisms for such association have poorly assessed. Saito et al. (2005) observed that the association between obesity and periodontal pocket was observed even after controlling for glucose tolerance. Therefore, insulin resistance would not be a mediator in the association between obesity and periodontal disease.

Concerning the assessment of causality, there are few cohort studies addressing this issue. Cohort studies have the advantage of clearly defining the temporality of the association and are less susceptible to measurement error and residual confounding. Therefore, cohort studies provide more strong evidence on the existence of an association. This study aimed to assess the association between obesity among young adults and periodontal disease and the mediating effect of oral hygiene, systemic inflammation and carbohydrate intake.

Methods

In 1982, the three maternity hospitals in Pelotas, a southern Brazilian city, were visited daily and 7392 births were identified. Those children whose parents lived in the urban area of the city ($N = 5914$) were examined and the mothers interviewed. These individuals have been followed on several occasions (Barros et al. 2008).

In 1997, a census was carried out in a systematic sample of 70 from the 259 census tracts located in the urban area of the city, and subjects born in 1982 were linked to the study records and those subjects belonging to the cohort were interviewed and examined ($n = 1,076$). In 2004–2005, we tried to follow up the whole cohort and the subjects answered a questionnaire on sociodemographic, health and behavioural variables. At the end of the interview, the subjects were

invited to visit the research laboratory to give a blood sample. Concerning the assessment of oral health, a sample of 900 individuals examined in 1997 was randomly selected to participate in the oral health study (OHS-97). Of the 900 selected subjects, 888 (98.7%) agreed to participate in the OHS-97 (Peres et al. 2011). In 2006, those individuals who participated in the OHS-97 were again contacted, 720 of 888 individuals (81.1%) were located and participated in the OHS-06. In the OHS-06, all teeth were examined for the presence of periodontal diseases (gum bleeding, dental calculus and periodontal pocket), dental caries (DMFT), quality of restorative treatments, oral cavity lesions and use/needs of dental prosthesis. The interview covered issues related to hygiene, use of dental services and dental pain. In 2006, oral examination was performed at home by six dentists and four students at final year of graduation in dentistry, previously trained and calibrated. Examiners underwent theoretical and practical training covering diagnostic criteria and details on each index. Practical exercises were performed on 20 patients, and reproducibility assessment was performed on 25 volunteers. Diagnostic inter-examiner reproducibility was measured, and the lowest Kappa was 0.60 for gingival bleeding but most of the values were close to 1.00. More details were reported elsewhere (Peres et al. 2011).

The phases of the study were approved by the Ethical Review Board of the Faculty of Medicine of the Federal University of Pelotas, and written informed consent was obtained from participating subjects.

Definition of outcomes

All teeth were examined at six different sites (mesiobuccal, mediobuccal, distobuccal, mesiolingual, mediolingual and distolingual). The following periodontal disease outcomes were assessed:

- **Gingivitis:** all sites were probed, waiting 10 s to verify the presence or absence of gingival bleeding. The variable was categorized as absent, a tooth and two or more teeth with gingival bleeding.

- Calculus: all sites were probed for detection of calculus. The variable was dichotomized in absence or presence of dental calculus. Presence was considered if calculus was present in at least one surface.
- Periodontal pocket: all sites were probed, pocket should have probing depth ≥ 4 mm in at least one site. The variable was dichotomized in absence or presence of periodontal pocket. Presence was considered if periodontal pockets were present in at least one surface.

For each outcome, the results were recorded in separate forms for each tooth in relation to the outcomes.

Definition of exposures

In each visit, the subjects were weighted and their height was assessed. BMI was estimated in kg/m^2 . Waist circumference was measured in 2004–2005 and measured at the narrowest part of the trunk directly on the skin. For individuals with no visible waist circumference, this measure was made at the mid-point between the iliac crest and last rib. Measures of waist circumference were categorized according to sex in normal (men < 94 cm, women < 80 cm), level 1 (men ≥ 94 and < 102 cm, women ≥ 80 and < 88 cm) and level 2 (men ≥ 102 cm; women ≥ 88 cm; Lean et al. 1995).

At the age of 15 years, the following cut-off was used to categorize the BMI: eutrophic (BMI in z score for age and sex ≤ 1 SD), overweight (BMI > 1 and < 2 SD) or obesity (BMI ≥ 2 SD; World Health Organization 2007). At 18 and 23 years, the following cut-off were used to categorize BMI eutrophic (BMI < 25 kg/m^2), overweight (BMI ≥ 25 and ≤ 29.9 kg/m^2) and obesity (BMI ≥ 30 kg/m^2 ; World Health Organization 1998).

In the follow-up visits at 15, 18 and 23 years, individuals were classified as obese or non-obese according to WHO criteria previously cited. We created a variable that summarized the number of times that each subject was considered obese. Therefore, the individuals could have been classified as obese in none, one follow-up and two or more follow-ups with obesity.

Confounders and mediators variables

The following variables were considered possible confounding factors:

Sex, skin colour [classified as white and black (black + brown)], smoking at 23 years (never smoked, former smoker and smoker), attained schooling at 23 years (classified according to the highest level of schooling in years at 0–4, 5–8, 9–11, 12 or more), family income at the age of 23 years (categorized into tertiles according to the total family income in the month preceding the interview), and the asset index at 23 years of age was estimated by factor analysis from scores of household goods such as vacuum cleaner, washing machine, DVD, fridge, freezer, microwave oven, computer, telephone, radio, television, automobile and air conditioning. This variable also included salaried housemaid, maternal education and family income. From the different components generated in the factor analysis, the first was used to create a continuous score that included all variables who contributed directly. This variable was subsequently divided into tertiles.

The following possible mediating factors were also included in the analysis: use of dental floss (yes/no); reported frequency of brushing (0–2, 3 and 4 or more times a day) at age 24 years; percentage of dietary energy intake from carbohydrates at age 23 years categorized in tertiles; and C-reactive protein level at age 23 years (low ≤ 1.0 mg/l, moderate from 1.01 to 3.0 mg/l and high 3.01–10.0 mg/l). C-reactive protein values greater than 10.0 mg/l were excluded from the analysis as they are related to acute inflammation, not chronic (Pearson et al. 2003). In the 2004–2005 visit, the subjects answered a food frequency questionnaire, and the percentage of dietary energy from carbohydrates was estimated (Olinto et al. 2011).

Statistical analysis

Descriptive analysis of the population was performed using absolute and relative frequencies and Fisher's exact test. Multinomial logistic regression was used to assess the relationship between number of teeth with gingivitis (none, 1 or ≥ 2). Poisson regression was used to estimate the prevalence ratio of calculus and

periodontal pocket (Barros & Hirakata 2003).

All potential confounding factors which showed $p < 0.2$ were selected to remain in the multivariable analysis.

Effect modification by gender, income and smoking was evaluated with interaction terms in the multivariate analysis. Analyses were performed with software STATA 11.0 for Windows, StataCorp., College Station, Texas.

Results

In 2006, 720 subjects were examined (participation rate 81.2%); the prevalence of gingivitis, calculus and periodontal pocket was 37.5%, 87.4% and 3.3%, respectively. Table 1 describes the sample according to socioeconomic, demographic characteristics, oral hygiene habits and health-related behaviours. Most individuals were white (71.3%) and had achieved at least 8 years of schooling. With regard to health behaviours, 23.0% were smokers at age 23. Regarding to oral hygiene habits, about half of the subjects reported the use of dental floss, and 98.2% used to brush the teeth at least three times a day.

Table 2 shows that obese individuals were more likely to have two or more teeth with gingival bleeding. However, after adjusting for confounding factors, the magnitude of the association was reduced and was not statistically significant [OR (obese $\times$ 2 or more teeth) 1.72 (95% CI: 0.95, 3.11)]. After adjusting for potential mediators oral hygiene plus C-reactive protein (data not shown), the magnitude of association with obesity decreased by 47% [OR (obese $\times$ 2 or more teeth) 1.38 (95% CI: 0.68, 2.80)]. Concerning waist circumference, the chance of having two or more teeth with gingival bleeding was higher in individuals with waist circumference at level 1 and this association remained even after adjustment for confounding factors [OR (level 1 $\times$ 2 or more teeth), 2.03 (95% CI: 1.20, 3.45)], whereas among subjects with waist circumference at level 2 the OR was of 1.36. As for BMI, C-reactive protein was the mediating factor that most accounted for the reduction in the magnitude of the association between waist

Table 1. Distribution of studied sample according to demographic, socioeconomic, health behaviour and oral hygiene variable at 23 and 24 years of age. Pelotas, RS

	Prevalence			<i>n</i>
	Gingival bleeding (%)	Dental calculus (%)	Periodontal pocket (%)	
Gender	<i>p</i> = 0.817	<i>p</i> = 0.217	<i>p</i> = 0.675	
Male	38.2	88.9	2.9	379
Female	37.1	85.8	3.6	339
Skin colour	<i>p</i> = 0.105	<i>p</i> = 0.170	<i>p</i> = 0.818	
White	35.8	86.2	3.2	511
Black	42.4	90.2	3.4	206
Achieved schooling at 23 years of age	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> = 0.033	<i>p</i> = 0.420	
0–4 years	61.0	90.2	4.9	42
5–8 years	43.8	92.4	4.9	186
9–11 years	33.5	84.6	2.8	365
12 or more	29.0	86.0	2.0	101
Family income at 23 years of age	<i>p</i> = 0.049	<i>p</i> = 0.446	<i>p</i> = 0.023	
1st tertile	43.2	89.8	6.3	208
2nd tertile	37.2	86.6	1.9	269
3rd tertile	31.6	86.1	2.3	217
Assets index at age 23 in tertiles	<i>p</i> = 0.238	<i>p</i> = 0.034	<i>p</i> = 0.166	
First (lower)	41.0	92.2	5.1	219
Second	35.4	84.8	3.0	237
Third (higher)	33.5	86.0	1.8	222
Smoking at 23 years	<i>p</i> = 0.975	<i>p</i> = 0.015	<i>p</i> = 0.648	
Never smoked	37.0	85.2	3.2	478
Ex-smoker	37.9	87.9	5.2	56
Smoker	37.7	93.7	3.1	160
Body mass index at 23 years of age	<i>p</i> = 0.219	<i>p</i> = 0.095	<i>p</i> = 1.000	
< 25 kg/m ²	35.2	85.7	3.4	481
≥ 25 and ≤ 29.9 kg/m ²	40.5	89.5	3.3	153
BMI ≥ 30 kg/m ²	44.8	94.8	3.5	58
Waist circumference at 23 years of age	<i>p</i> = 0.131	<i>p</i> = 0.185	<i>p</i> = 0.424	
Normal	35.5	86.6	3.1	562
Level 1	46.5	87.3	5.6	71
Level 2	42.4	94.9	3.4	59
Dental flossing report at 24 years of age	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> = 0.018	<i>p</i> = 0.398	
No	45.9	90.3	3.9	364
Yes	29.3	84.4	2.6	354
Daily brushing report at 24 years of age	<i>p</i> = 0.046	<i>p</i> = 0.054	<i>p</i> = 0.562	
≤ 2	66.7	91.7	-	13
3	41.3	92.1	2.1	190
≥ 4	35.7	85.6	3.7	515
C-reactive protein level	<i>p</i> = 0.171	<i>p</i> = 0.123	<i>p</i> = 0.483	
≤ 1.0 mg/l	35.4	85.8	2.8	289
≥ 1.01 and ≤ 3.0 mg/l	36.3	85.4	2.9	171
≥ 3.01 and ≤ 10.0 mg/l	44.6	92.1	5.0	141
Percentage of calories from carbohydrates	<i>p</i> = 0.921	<i>p</i> = 0.663	<i>p</i> = 0.262	
First	37.4	88.2	1.9	209
Second	36.3	88.3	3.3	244
Third	38.1	85.8	4.6	241

circumference and gingival bleeding, but the proportion of the effect that was mediated by low-grade inflammation was lower than that observed for overall obesity. The number of episodes of obesity was not associated with risk for bleeding gums.

Dental calculus was also associated with obesity (Table 3), and this association was not mediated by hygiene, inflammation and diet. The number of episodes of obesity

from 15 to 23 years of age had a cumulative effect on the presence of calculus, those with two or more episodes had a 13% increased risk of presenting calculus [PR 1.13 (95% CI: 1.06, 1.20)], after adjusting for confounding factors.

Waist circumference was also associated with the presence of dental calculus and individuals at level 2 had a higher risk [PR 1.08 (95% CI: 1.01, 1.15)]. Adjustment for medi-

ating variables did not alter the magnitude of the association.

Presence of periodontal pockets was not associated with obesity or waist circumference (Table 4) and could be seen by small prevalence ratios and/or large confidence interval. Tests for interactions between BMI and sex, smoking and BMI and waist circumference and smoking were not significant (results not shown).

Table 2. Crude and adjusted odds ratios for number of teeth with gingivitis for 24 years according to obesity measurements. Pelotas, RS (2006)

	For number of teeth with gingivitis											
	Crude			Adjusted for confounders ³			Adjusted for oral hygiene reported			Adjusted for C-reactive protein level		
	1 tooth OR (CI)	2 or more OR (CI)	<i>p</i>	1 tooth OR (CI)	2 or more OR (CI)	<i>p</i>	1 tooth OR (CI)	2 or more OR (CI)	<i>p</i>	1 tooth OR (CI)	2 or more OR (CI)	<i>p</i>
Body mass index at 23 years of age												
<25 kg/m ²	Reference	Reference	<i>p</i> = 0.030 ¹	Reference	Reference	<i>p</i> = 0.076 ¹	Reference	Reference	<i>p</i> = 0.927 ¹	Reference	Reference	<i>p</i> = 0.130 ¹
≥ 25 and < 29.9 kg/m ²	1.41 (0.81; 2.44)	1.18 (0.77; 1.81)		1.49 (0.86; 2.60)	1.15 (0.74; 1.78)		1.48 (0.85; 2.59)	1.11 (0.71; 1.73)		1.43 (0.78; 2.54)	1.07 (0.67; 1.72)	
≥ 30 kg/m ²	0.55 (0.16; 1.85)	1.93 (1.08; 3.43)		0.55 (0.16; 1.88)	1.72 (0.95; 3.11)		0.55 (0.16; 1.88)	1.60 (0.88; 2.90)		0.41 (0.09; 1.89)	1.49 (0.74; 3.00)	
Waist circumference	<i>p</i> = 0.449 ¹	<i>p</i> = 0.014 ¹		<i>p</i> = 0.405 ¹	<i>p</i> = 0.060 ¹		<i>p</i> = 0.398 ¹	<i>p</i> = 0.096 ¹		<i>p</i> = 0.321 ¹	<i>p</i> = 0.279 ¹	
at 23 years of age												
Normal	Reference	Reference		Reference	Reference		Reference	Reference		Reference	Reference	
Level 1	0.41 (0.12; 1.37)	2.20 (1.31; 3.72)		0.40 (0.12; 1.34)	2.03 (1.20; 3.45)		0.40 (0.12; 1.33)	1.99 (1.16; 3.39)		0.37 (0.11; 1.28)	1.82 (1.03; 3.23)	
Level 2	0.92 (0.37; 2.27)	1.56 (0.86; 2.83)		0.89 (0.36; 2.21)	1.36 (0.74; 2.49)		0.88 (0.36; 2.21)	1.28 (0.69; 2.37)		0.77 (0.26; 2.23)	1.07 (0.50; 2.31)	
Episodes of obesity	0.109 ¹	0.428 ¹		0.106 ¹	0.566 ¹		0.103 ¹	0.628 ¹		0.062 ¹	0.850 ¹	
None	Reference	Reference		Reference	Reference		Reference	Reference		Reference	Reference	
One episode	0.40 (0.09; 1.70)	1.35 (0.68; 2.65)		0.36 (0.08; 1.56)	1.26 (0.68; 2.65)		0.36 (0.08; 1.56)	1.24 (0.61; 2.52)		0.40 (0.09; 1.79)	1.20 (0.54; 2.68)	
Two or more episodes	0.41 (0.10; 1.77)	1.20 (0.59; 2.45)		0.43 (0.10; 1.86)	1.14 (0.59; 2.45)		0.42 (0.10; 1.84)	1.11 (0.53; 2.31)		0.21 (0.03; 1.59)	0.84 (0.36; 1.95)	

OR, odds ratio; IC, confidence interval 95%.

¹Wald test for linear trend;²Wald test heterogeneity;³Body mass index adjusted for family income, schooling and skin colour; waist circumference adjusted for schooling and skin colour; follow-ups with obesity adjusted for family income, schooling and skin colour.

Table 3. Crude and adjusted prevalence ratios for presence of calculus at 24 years according to obesity measurements. Pelotas, RS (2006)

	Crude	Adjusted for confounders ³	Adjusted for oral hygiene reported	Adjusted for C-reactive protein level	Adjusted for percentage of calories from carbohydrates
	PR (CI)	PR (CI)	PR (CI)	PR (CI)	PR (CI)
Body mass index at 23 years of age	$p = 0.009^1$	$p = 0.014^1$	$p = 0.012^1$	$p = 0.026^1$	$p = 0.014^1$
<25 kg/m ²	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
≥ 25 and < 29.9 kg/m ²	1.04 (0.98; 1.11)	1.04 (0.98; 1.11)	1.05 (0.99; 1.12)	1.05 (0.98; 1.12)	1.04 (0.98; 1.11)
≥ 30 kg/m ²	1.11 (1.03; 1.19)	1.10 (1.02; 1.18)	1.09 (1.02; 1.17)	1.09 (1.01; 1.18)	1.10 (1.02; 1.18)
Waist circumference at 23 years of age	$p = 0.031^1$	$p = 0.063^1$	$p = 0.055^1$	$p = 0.157^1$	$p = 0.059^1$
Normal	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Level 1	1.01 (0.92; 1.11)	1.02 (0.93; 1.12)	1.01 (0.92; 1.10)	1.02 (0.92; 1.12)	1.01 (0.91; 1.10)
Level 2	1.11 (1.02; 1.17)	1.08 (1.01; 1.15)	1.08 (1.01; 1.16)	1.07 (0.99; 1.17)	1.09 (1.01; 1.16)
Episodes of obesity	<0.001 ²	<0.001 ²	<0.001 ²	<0.001 ²	<0.001 ²
None	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
One episode	1.05 (0.94; 1.16)	1.03 (0.93; 1.15)	1.04 (0.93; 1.15)	1.01 (0.88; 1.15)	1.04 (0.94; 1.15)
Two or more episodes	1.13 (1.06; 1.20)	1.13 (1.06; 1.20)	1.12 (1.06; 1.19)	1.13 (1.09; 1.18)	1.13 (1.06; 1.20)

PR, prevalence ratio; CI, confidence interval of 95%.

¹Wald test for linear trend.²Wald test heterogeneity.³Body mass index: adjusted for asset index and schooling, waist circumference: adjusted for asset index and schooling; obesity episodes: adjusted for asset index and schooling.

Table 4. Crude and adjusted prevalence ratios for presence of periodontal pockets at 24 years according to obesity measurements. Pelotas, RS

	Crude	Adjusted for confounders ³	Adjusted for oral hygiene reported	Adjusted for C-reactive protein level	Adjusted for percentage of calories from carbohydrates
	PR (CI)	PR (CI)	PR (CI)	PR (CI)	PR (CI)
Body mass index at 23 years of age	$p = 0.998^1$	$p = 0.997^1$	$p = 0.908^1$	$p = 0.951^1$	$p = 0.950^1$
<25 kg/m ²	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
≥ 25 and < 29.9 kg/m ²	0.97 (0.36; 2.62)	1.01 (0.38; 2.72)	1.03 (0.39; 2.73)	0.85 (0.30; 2.41)	1.02 (0.38; 2.74)
≥ 30 kg/m ²	1.03 (0.24; 4.36)	0.99 (0.25; 4.00)	1.08 (0.28; 4.22)	1.23 (0.26; 5.85)	1.03 (0.26; 4.15)
Waist circumference at 23 years of age	$p = 0.533^1$	$p = 0.619^1$	$p = 0.490^1$	$p = 0.817^1$	$p = 0.608^1$
Normal	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Level 1	1.85 (0.64; 5.35)	1.91 (0.66; 5.53)	2.25 (0.77; 6.65)	2.01 (0.63; 6.44)	1.85 (0.65; 5.27)
Level 2	1.11 (0.26; 4.70)	0.99 (0.25; 4.00)	1.06 (0.28; 4.06)	0.68 (0.09; 5.04)	1.02 (0.26; 4.06)
Episodes of obesity	0.845 ²	$p = 0.939^2$	$p = 0.908^2$	$p = 0.981^2$	$p = 0.929^2$
None	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
One episode	1.44 (0.35; 5.97)	1.24 (0.32; 4.85)	1.31 (0.34; 5.11)	0.82 (0.11; 6.27)	1.28 (0.33; 4.92)
Two or more episodes	0.78 (0.11; 5.65)	0.87 (0.12; 6.04)	0.85 (0.13; 5.37)	0.93 (0.13; 6.52)	0.89 (0.13; 6.07)

PR, prevalence ratio; CI, confidence interval of 95%.

¹Wald test for linear trend.²Wald test for heterogeneity.³Body mass index: adjusted for family income and asset index tertiles, waist circumference: adjusted for family income and asset index tertiles; episodes obesity: adjusted for family income and asset index in tertiles.

Discussion

The present findings suggest that gingivitis in two or more teeth is related to obesity, and this association is partly mediated by oral hygiene and systemic low-grade inflammation. In relation to dental calculus, waist circumference and

obesity showed prevalence ratios of similar magnitude. On the other hand, the presence of periodontal pockets was neither related to obesity nor to waist circumference. A cumulative effect of obesity was only observed for dental calculus.

The subjects in this study are a representative sample of young

adults participating in a birth cohort, the percentage of losses to follow up was small. Because the probability of being followed in the Oral Health Survey – 2006 (mean age 24 years) was not associated with obesity at 23 years, we believe that this study is not susceptible to selection bias. The sequential mea-

measurements of obesity in this study allowed for analysis of the accumulation of risk of obesity in relation to the outcomes studied. Anthropometric data were collected by trained examiners and standardized at all visits, reducing the possibility of measurement error.

By using only the measurement of periodontal pocket to assess the presence of periodontitis its prevalence may have been underestimated due to possible clinical attachment loss without the presence of the pocket. However, the measure of outcome is similar to that often used in other studies (Ekuni et al. 2008, Cinar & Murtomaa 2011, Morita et al. 2011). The low prevalence reduces the power of the study, limiting the capacity to find a statistically significant association. Another limitation of this study was the marked asymmetry of continuous data on gingivitis and periodontal pocket that led to the generation of categories for statistical analysis. An additional limitation relates to the variable consumption of carbohydrates. This variable assessed the total intake of carbohydrates and did not discriminate against obesogenic and dental plaque formation potential which may have influenced the estimate of the mediating effect. The lack of association between periodontitis and obesity cannot be attributed to its low prevalence, as we did not observe a linear trend according to nutritional status. It is suggested that in young adults, the presence of obesity may not be related to the occurrence of periodontal pockets corroborating previous studies where obesity in young adults was not associated with periodontal disease in later ages (Linden et al. 2007).

The lack of a statistically significant association between gum disease and obesity may be due to the fact that the prevalence of gingivitis was close to 50% (37.7%). Resulting in higher variance for the estimates and consequently in larger confidence interval and reduced statistical power, even though the magnitude of effect was greater than that observed to the other outcomes. The risk of having one tooth affected was not associated with BMI, whereas the risk of more extensive gingival bleeding (two or more teeth affected) was positively associated with BMI.

C-reactive protein was one of the mediators of the association between gingivitis and obesity suggesting that the presence of a low-grade systemic inflammation due to obesity may trigger increased local inflammatory response to external stimuli such as dental plaque. These findings are consistent with the results observed by Wu et al. (2000) who found that C-reactive protein levels are positively associated with the extent of gingivitis. The adjustments for both mediating factors, oral hygiene and C-reactive protein, also suggest an independence of these two mechanisms, where each one has a distinct share in the process of gingival inflammatory response.

Similar to previously reported findings, dental calculus was associated with BMI and waist circumference (Wood et al. 2003). The presence of supragingival calculus is a risk factor for periodontitis in young (Susin et al. 2011). Given the characteristics of dental calculus to promote the accumulation of plaque and its maintenance, the presence of dental calculus more often in young individuals who are obese may be a sign of severity of periodontal disease (periodontitis; Van Der Velden 2006). Further studies are needed to verify whether those who are exposed to risk factors for a longer period of time will eventually have periodontitis with greater frequency and severity.

Although no association was found between measures of obesity and periodontitis, this study identified an association between the number of episodes of obesity and risk for dental calculus and also between waist circumference and the number of teeth with gingivitis. It should be kept in mind that gingivitis is an indicator of poor hygiene condition. The dental calculus may have an important role in the development and aggravation of periodontitis by predisposing plaque formation and maintenance along the gingival margin. The combination of these two conditions in obese subjects suggests that these individuals may be at greater risk of chronic periodontitis. Therefore, obese subjects should not only be targeted of health promotion activities for co-morbidities such as diabetes but also to evaluate oral health conditions, especially periodontal disease.

This study was able to identify the mediating effect of a marker of systemic inflammation or oral hygiene in the association between obesity and gingival bleeding. The observation that inflammation is a mediator in the association between obesity and gum disease confirms the hypothesis raised by Pischon et al. (2007). According to our knowledge, this is the first study to report such mediation.

References

- Al-Zahrani, M. S., Bissada, N. F. & Borawskit, E. A. (2003) Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *Journal of Periodontology* **74**, 610–615.
- Barros, A. J. & Hirakata, V. N. (2003) Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Medical Research Methodology* **3**, 21.
- Barros, F. C., Victora, C. G., Horta, B. L. & Gigante, D. P. (2008) [Methodology of the Pelotas birth cohort study from 1982 to 2004 – 5, Southern Brazil]. *Revista de Saude Publica* **42**(Suppl. 2), 7–15.
- Borges-Yanez, S. A., Irigoyen-Camacho, M. E. & Maupome, G. (2006) Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico. *Journal of Clinical Periodontology* **33**, 184–194.
- Brooks, G. C., Blaha, M. J. & Blumenthal, R. S. (2010) Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *American Journal of Cardiology* **106**, 56–61.
- Cinar, A. B. & Murtomaa, H. (2011) Interrelation between obesity, oral health and life-style factors among Turkish school children. *Clinical Oral Investigations* **15**, 177–184.
- Dalla Vecchia, C. F., Susin, C., Rosing, C. K., Oppermann, R. V. & Albandar, J. M. (2005) Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *Journal of Periodontology* **76**, 1721–1728.
- Ekuni, D., Yamamoto, T., Koyama, R., Tsuneishi, M., Naito, K. & Tobe, K. (2008) Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *Journal of Periodontal Research* **43**, 417–421.
- Franchini, R., Petri, A., Migliario, M. & Rimondini, L. (2011) Poor oral hygiene and gingivitis are associated with obesity and overweight status in paediatric subjects. *Journal of Clinical Periodontology* **38**, 1021–1028.
- Genco, R. J., Grossi, S. G., Ho, A., Nishimura, F. & Murayama, Y. (2005) A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *Journal of Periodontology* **76**, 2075–2084.
- Hujoel, P. (2009) Dietary carbohydrates and dental-systemic diseases. *Journal of Dental Research* **88**, 490–502.
- Khader, Y. S., Bawadi, H. A., Haroun, T. F., Alomari, M. & Tayyem, R. F. (2009) The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *Journal of Clinical Periodontology* **36**, 18–24.
- Kongstad, J., Hvidtfeldt, U. A., Gronbaek, M., Stoltze, K. & Holmstrup, P. (2009) The relation-

- ship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study. *Journal of Periodontology* **80**, 1246–1253.
- Lean, M. E., Han, T. S. & Morrison, C. E. (1995) Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *British Medical Journal* **311**, 158–161.
- Linden, G., Patterson, C., Evans, A. & Kee, F. (2007) Obesity and periodontitis in 60–70-year-old men. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 461–466.
- Morita, I., Okamoto, Y., Yoshii, S., Nakagaki, H., Mizuno, K., Sheiham, A. & Sabbah, W. (2011) Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. *Journal of Dental Research* **90**, 199–202.
- Nazmi, A., Oliveira, I. O. & Victora, C. G. (2008) Correlates of C-reactive protein levels in young adults: a population-based cohort study of 3827 subjects in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **41**, 357–367.
- Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Nagata, H., Takeshita, T., Nakayama, K., Morimoto, K. & Shizukuishi, S. (2005) Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *Journal of Periodontology* **76**, 923–928.
- Olinto, M. T., Gigante, D. P., Horta, B., Silveira, V., Oliveira, I. & Willett, W. (2011) Major dietary patterns and cardiovascular risk factors among young Brazilian adults. *European Journal of Nutrition* **51**, 281–291.
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O. 3rd, Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., Myers, G. L., Rifai, N., Smith, S. C. Jr, Taubert, K., Tracy, R. P. & Vinicor, F. (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* **107**, 499–511.
- Peres, K. G., Peres, M. A., Demarco, F. F., Targinio, S. B. C., Horta, B. L. & Gigante, D. P. (2011) Oral health studies in the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort: methodology and principal results at 15 and 24 years of age. *Cadernos de saúde Pública* **27**, 1569–1580.
- Pischon, N., Heng, N., Bernimoulin, J. P., Kleber, B. M., Willich, S. N. & Pischon, T. (2007) Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of Dental Research* **86**, 400–409.
- Preshaw, P. M. & Taylor, J. J. (2011) How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of Clinical Periodontology* **38**(Suppl. 1), 60–84.
- Rexrode, K. M., Pradhan, A., Manson, J. E., Buring, J. E. & Ridker, P. M. (2003) Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Annals of Epidemiology* **13**, 674–682.
- Saito, T., Shimazaki, Y., Kiyohara, Y., Kato, I., Kubo, M., Iida, M. & Yamashita, Y. (2005) Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *Journal of Periodontal Research* **40**, 346–353.
- Susin, C., Haas, A. N., Valle, P. M., Oppermann, R. V. & Albandar, J. M. (2011) Prevalence and risk indicators for chronic periodontitis in adolescents and young adults in south Brazil. *Journal of Clinical Periodontology* **38**, 326–333.
- Suvan, J., D'aiuto, F., Moles, D. R., Petrie, A. & Donos, N. (2011) Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity Reviews* **12**, e381–e404.
- Van Der Velden, U. (2006) The significance of supragingival plaque accumulation in periodontal disease. *International Journal of Dental Hygiene* **4**(Suppl. 1), 11–14; discussion 50–2.
- Visser, M., Bouter, L. M., Mcquillan, G. M., Wener, M. H. & Harris, T. B. (1999) Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Journal of the American Medical Association* **282**, 2131–2135.
- Wood, N., Johnson, R. B. & Streckfus, C. F. (2003) Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 321–327.
- World Health Organization (1998) Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *American Journal of Clinical Nutrition* **68**, 899–917.
- World Health Organization (2007) Growth reference 5–19 years [WWW document]. http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html [accessed on 15 June 2010].
- Wu, T., Trevisan, M., Genco, R. J., Falkner, K. L., Dorn, J. P. & Sempos, C. T. (2000) Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *American Journal of Epidemiology* **151**, 273–282.

Address:
 Eduardo Dickie de Castilhos
 Post-Graduate Program in Epidemiology
 Pelotas Federal University
 Avenida Marechal Deodoro
 1160 – Terceiro Andar
 Cep: 96020-220
 Caixa postal 464
 Pelotas, RS
 Brazil
 E-mail: eduardo.dickie@gmail.com

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: Association between obesity and periodontal disease has been reported mainly in cross-sectional studies and the mechanisms of this association have been scarcely studied. Longitudinal studies that

evaluate potential mediators of this association are needed.

Principal findings: Body mass index and waist circumference were associated with gingivitis and dental calculus, but not with periodontal pocket. Part of the association is mediated by systemic inflammation in young adults.

Practical Implications: Young obese have a higher risk of developing gingivitis and dental calculus, risk factors for periodontitis. Further follow-up periods are needed to assess the incidence of periodontitis.

Artigo 3 – Formatado para submissão na revista “Cadernos de Saúde Pública”.

Inflamação sistêmica e desfechos periodontais em adultos jovens.

Association between systemic inflammation and periodontal outcomes among young adults.

Asociación entre la inflamación sistémica y condiciones periodontales en los jóvenes.

Inflamação sistêmica e desfechos periodontais.

Palavras chaves: Proteína C-reativa, periodontite, gengivite, cálculos dentários, estudos de coortes.

Resumo

A associação entre proteínas de fase aguda e desfechos periodontais é um dos mecanismos causais que explicaria a associação entre doenças bucais e sistêmicas. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre desfechos periodontais e inflamação sistêmica prévia medida pela proteína C-reativa em adultos jovens de uma coorte de nascimentos. Os indivíduos nascidos em Pelotas no ano de 1982 foram identificados e tem sido acompanhados por inúmeras vezes, aos 24 anos 526 indivíduos foram avaliados quanto à presença de cálculo dental, sangramento gengival e bolsa periodontal, os níveis de proteína C-reativa foram avaliados aos 23 anos. A presença de nível elevado de proteína C-reativa (3 a 10 mg/l) aos 23 anos está associado a um maior número de dentes com gengivite [RP= 1,22 (IC 95% 1,04; 1,44)] e à presença de cálculo [RP= 1,10 (IC 95% 1,03; 1,17)]. Os resultados do presente estudo sugerem que cálculo dentário apresentou associação com estado inflamatório sistêmico prévio sugerindo que possa ser uma manifestação precocemente de doenças periodontais.

ABSTRACT

The association between acute phase proteins and periodontal outcomes is one of the causal mechanisms that may explain the association between oral and systemic diseases. The aim of this study was to evaluate the association between periodontal inflammation and systemic outcomes measured by C-reactive protein in young adults from a birth cohort. In 1982, the hospital births occurring in Pelotas in 1982 were identified and have been accompanied for several times, at 24 years of age 526 subjects were evaluated for the presence of dental calculus, gingival bleeding and periodontal pocket, the levels of C-reactive protein were measured at 23 years. The presence of high level of C-reactive protein (3 to 10 mg / l) at 23 is associated with a greater number of teeth with gingivitis [OR = 1.22 (95% CI 1.04, 1.44)] and the presence of calculus [PR = 1.10 (95% CI 1.03, 1.17)]. Results suggest that dental calculus was associated with systemic inflammatory state prior suggesting that it can be an early manifestation of periodontal diseases.

RESUMEN

La asociación entre las proteínas de fase aguda y los resultados periodontales es uno de los mecanismos causales que explican la asociación entre las enfermedades orales y sistémicas. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la inflamación periodontal y los resultados sistémicos antes medidos por la proteína C-reactiva en adultos jóvenes de la cohorte de nacimiento. Los nacimientos ocurridos en Pelotas en 1982 se identificaron y se ha acompañado en numerosas ocasiones, a los 24 años 526 pacientes fueron evaluados para la presencia de sarro dental, sangrado gingival y la bolsa periodontal, se midieron los niveles de proteína C-reactiva a los 23 años. La presencia del alto nivel de proteína C-reactiva (3 a 10 mg / l) a los 23 se asocia con un mayor número de dientes con la gingivitis [OR = 1,22 (IC: 1,04, 1,44 95%)] y la presencia de cálculo [RP = 1,10 (IC: 1,03, 1,17 95%)]. Los resultados de este estudio sugieren que el cálculo dental se asoció con el estado inflamatorio sistémico previo, lo que sugiere que puede ser una manifestación temprana de las enfermedades periodontales.

Autores

Eduardo Dickie de Castilhos. Programa de pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil. Avenida Marechal Deodoro, 1160 - Terceiro Andar. Pelotas, RS. Cep: 96020-220. Caixa postal 464. Fone / fax (+55 53) 3284-1300. e-mail - eduardo.dickie@ gmail.com.

Bernardo Lessa Horta. Programa de pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Denise Petrucci Gigante Programa de pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Flávio Fernando Demarco. Programa de pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Karen Glazer Peres. Departamento de Saúde Publica, Programa de pós-graduação em Saúde Publica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

Marco Aurélio Peres. Departamento de Saúde Publica, Programa de pós-graduação em Saúde Publica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este artigo é baseado no estudo "Coorte de nascimento de Pelotas, 1982" conduzido pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal. O estudo de coorte de nascimento de Pelotas, 1982 é financiado atualmente pela Wellcome Trust Initiative intitulada "Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change". Fases anteriores do estudo foram financiadas por "International Development Research Center, The World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union", Programa Nacional de Financiamento à Núcleos de Excelência (PRONEX), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil (CNPq) e Ministério da Saúde do Brasil. Os estudos de saúde bucal foram financiados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e

Tecnológico do Brasil (CNPq) – Financiamento de Pesquisa (Processo 479621/20047 - Flávio Fernando Demarco e Processo 476985/20045 - Karen Glazer Peres).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

INTRODUÇÃO

Evidências sugerem que as doenças bucais, principalmente as periodontais, estariam relacionadas a alterações sistêmicas, como doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e desfechos adversos da gravidez (Ramamoorthy, 2012). Uma das hipóteses é que as doenças periodontais desencadeariam um estado de inflamação sistêmica (Ramamoorthy, 2012). Por outro lado, estudos recentes tem sugerido associação em sentido oposto e alterações inflamatórias sistêmicas deixariam o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento de problemas bucais (Buchwald, 2013). Um dos possíveis mecanismos que podem explicar essa associação é a alteração da resposta inflamatória como a observada no caso de diabetes, onde uma resposta inflamatória acentuada resulta na produção de enzimas líticas que destroem tecido conjuntivo e estimulação da formação de osteoclastos que reabsorvem o tecido ósseo, resultando na destruição dos tecidos periodontais (Pacios e col.2012).

Levine e colaboradores (Levine, 2013) em estudo transversal observaram maior chance de doença periodontal entre indivíduos com 20 anos ou mais de idade e com níveis elevados de proteína C-reativa, um marcador de inflamação crônica [OR 1,13(IC95% 1,03; 1,24)]. Resultados semelhantes foram observados em estudo longitudinal de Buchwald e col.(Buchwald, 2013), onde indivíduos com idade de 20 a 79 anos com nível de proteína C-reativa maior que 3 mg/l no início do estudo apresentaram maior risco de incidência de perda dentária [IRR 1,25 (IC95% 1,13; 1,34)] e incidência de perda de inserção [β =-0,20 milímetros (IC 95% -0,30; -0,10)].

Nenhum estudo longitudinal que avaliassem se a inflamação sistêmica predispõe adultos jovens a apresentar doença periodontal foi encontrado na revisão de literatura. O presente estudo teve por objetivo avaliar a associação entre desfechos periodontais e

história prévia de inflamação sistêmica medida por níveis de proteína C-reativa em adultos jovens de uma coorte de nascimentos.

METODOLOGIA

Em 1982, as três maternidades localizadas no município de Pelotas foram visitadas diariamente e 7392 nascimentos identificados. Aqueles nascidos vivos cujos pais moravam na zona urbana da cidade (n=5914) foram examinados e as mães entrevistadas. Estes indivíduos tem sido acompanhados em diversas ocasiões.

Em 1997, uma amostra sistemática de 70 dos 259 setores censitários da zona urbana do município foi obtida e um censo foi realizado nestes setores. Um total de 1076 participantes da coorte foram identificados, examinados e entrevistados. Destes indivíduos, 900 foram sorteados para participar do estudo de saúde bucal (ESB-97) e 888 concordaram em participar (98,7%).

Em 2004-2005, foi realizado novo contato com todos os participantes da coorte, que foram entrevistados, examinados e uma amostra de sangue foi coletada. Em 2006, novo estudo de saúde bucal foi realizado (ESB-06) e um total de 720 dos 888 participantes avaliados em 1997(81,1%) foram novamente examinados. A entrevista abordou aspectos relativos à higiene bucal, utilização de serviços odontológicos e dor de origem dentária. Os exames clínicos avaliaram a presença de alterações periodontais (sangramento gengival, cálculo dental e bolsa periodontal), cárie dentária (CPO-D), qualidade das restaurações, lesões de mucosa oral e uso e necessidade de prótese. Os exames foram realizados nos domicílios dos participantes por seis dentistas e quatro acadêmicos no último ano de graduação em odontologia. Antes da coleta de dados a equipe foi devidamente treinada e calibrada, participando de atividades teóricas e práticas referentes a cada índice utilizado. O treinamento das atividades práticas foi realizado em 20 pacientes do ambulatório da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas e a avaliação das medidas de reprodutibilidade foi realizada em 25 voluntários. O menor valor de reprodutibilidade foi obtido para sangramento gengival (Kappa=0,60) enquanto a maioria dos demais valores foi próximo de 1,00 (Peres, 2011).

Todas as fases do estudo foram aprovadas pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina e termos de consentimento livre e esclarecido foram obtidos dos participantes.

Definição dos desfechos

Para avaliação dos desfechos, todos os dentes foram avaliados em seis faces (mésiovestibular, médiovestibular; distovestibular, mésiolingual, médiolingual e distolingual) obtendo a condição para registro por dente.

Um dente foi considerado com gengivite quando apresentou sangramento após dez segundos da sondagem da margem gengival. A variável foi categorizada em três níveis: ausência de sangramento, um dente com gengivite e dois ou mais dentes com gengivite. Cálculo dental foi considerado quando identificado em pelo menos uma das superfícies dentárias. A variável foi categorizada em presença e ausência de cálculo. A presença de bolsa periodontal foi determinada pela profundidade de sondagem maior ou igual a 4 milímetros.

Definição da exposição

A proteína C-reativa de alta sensibilidade (Hs-CRP) foi avaliada com equipamento de imunoensaio por quimioluminescência automatizado (Immulite, DPC / Siemens, Los Angeles, CA, EUA). Os coeficientes de variação intra e inter-ensaio foram de 10 e 7%, respectivamente. Uma vez que a distribuição dos valores de Hs-CRP é assimétrica, estes foram transformados em logaritmos e apresentados na forma exponencial. As amostras de proteína C reativa com resultados abaixo do limiar de sensibilidade do ensaio de 0,1 mg/l foram convertidas para 0,05 mg/l para a análise estatística.

Mulheres usuárias de anticoncepcional oral e gestantes foram excluídas da análise. Participantes com valores de Hs-CRP maiores de 10,0 mg/l, característica de inflamação aguda, também foram excluídos da análise. As análises foram realizadas com as categorias de Hs-CRP propostas pela Associação Americana de Cardiologia para caracterizar o risco de futuros problemas cardiocirculatórios, que se divide em baixo (<1mg/l), moderado (1 a 3mg/l) e alto (>3 e <10mg/l) (Pearson e col. 2003).

Fatores de confusão

As variáveis sexo, tercil de renda, categoria de escolaridade (0 à 4 anos de estudo, 5 à 8 anos, 9 à 11 anos e 12 ou mais), tabagismo (nunca fumou, ex-fumante e fumante), Obesidade aos 23 anos (não-obeso - IMC <30 Kg/m² ou obeso - IMC ≥30 Kg/m²), circunferência da cintura [Normal - (homens < 94 cm, mulheres < 80 cm) ou elevada – (homens ≥ 94 cm, mulheres ≥ 80 cm)] e cor da pele (branco ou não branco.

Análise estatística

As variáveis do estudo foram descritas e avaliadas através do teste Qui-quadrado quanto à associação com nível de Hs-CRP. A associação entre o número de dentes com gengivite, cálculo dental e bolsa periodontal com a categoria de Hs-CRP foi realizada através de regressão de Poisson com ajuste de variância robusta. O mesmo teste foi utilizado para avaliar a associação entre a presença de cálculo dental, gengivite e bolsa periodontal e a categoria de Hs-CRP. Todas as análises de regressão foram controladas para os potenciais fatores de confusão: renda, escolaridade, fumo, cor da pele, obesidade e circunferência da cintura.

RESULTADOS

Do total de 720 indivíduos examinados em 2006, 643 tinham medida de Hs-CRP, e 526 indivíduos foram incluídos na presente análise. Foram excluídos da análise aqueles participantes com níveis de Hs-CRP superior a 10mg/l (46) compatível com inflamação aguda e mulheres usuárias de anticoncepcional oral (59) ou gestantes (12). A prevalência de gengivite, cálculo dental e bolsa periodontal nessa sub amostra foi de 37,9%, 87,6% e 3,4% respectivamente. A Tabela 1 apresenta características da amostra por sexo, segundo características sociodemográficas, prevalência de desfechos periodontais e níveis de proteína C-reativa. A maior parte dos indivíduos possuía entre 9 e 11 anos de escolaridade (54,6%). Entre os indivíduos avaliados, 23,2% eram fumantes, 7,0% obesos e 15,2% apresentavam circunferência abdominal elevada. A média geométrica de proteína C-reativa foi 0,70 mg/l (IQR = 1,86). A Tabela 2 mostra que os níveis de proteína C-reativa foram mais elevados no sexo feminino e estavam positivamente associados com IMC e circunferência da cintura.

Indivíduos com maiores níveis de proteína C-reativa mostraram maior risco de ter mais dentes com gengivite (tabela 3), mas após controle para fatores de confusão a magnitude da medida de efeito diminuiu e o intervalo de confiança incluiu a unidade [RP= 1,51 (IC 95% 0,93;2,46). Os indivíduos com Hs-CRP entre 3,01 e 10 mg/l também apresentaram maior risco de ter pelo menos um dente com gengivite mas o intervalo de confiança também incluiu a unidade [RP= 1,18 (IC 95% 0,91; 1,54).

A Tabela 4 mostra que a associação entre níveis de proteína C-reativa e número de dentes com cálculo não foi linear e o risco só foi maior nos indivíduos com Hs-CRP entre 3,01 e 10 mg/l, o mesmo padrão de associação foi observado quando avaliou-se a presença ou não de gengivite. Após ajuste para fatores de confusão, a magnitude da associação foi levemente reduzida e o intervalo de confiança englobou a unidade. Quando analisada a associação da proteína C-reativa com a presença de cálculo, indivíduos com níveis de proteína C-reativa entre 3,01 e 10mg/l apresentaram um pequeno aumento no risco [razão de prevalência de 1,08 (IC 95% 1,01; 1,16)].

No tocante à bolsa periodontal, se observou que tanto o número de dentes com bolsa quanto à presença de bolsa periodontal estiveram positivamente associados com os níveis de proteína C-reativa, mas os intervalos de confiança incluíram a unidade. (Tabela 5)

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que a presença prévia de nível elevado de Hs-CRP (3 a 10 mg/l), sugestivo de um processo inflamatório discreto, mas contínuo, está associada à presença de cálculo e esta associação foi observada mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão. Por outro lado, o número de dentes com bolsa periodontal ou o risco de apresentar bolsa periodontal foi maior em participantes com nível elevado de Hs-CRP, mas os intervalos de confiança englobaram a unidade, portanto é possível que a associação tenha ocorrido por acaso. Por outro lado, é importante salientar que a baixa prevalência de bolsa periodontal reduziu o poder do estudo, limitando a capacidade de encontrar associação estatisticamente significativa em relação a esse desfecho

No tocante a viés de seleção, os participantes deste estudo são uma amostra representativa de adultos jovens pertencentes a uma coorte de nascimentos na qual a perda de acompanhamento é pequena. Neste estudo, a menor proporção de mulheres na amostra é devida à exclusão daquelas que estavam usando anticoncepcionais (72) ou grávidas (17).

A associação entre o estado de inflamação crônica sistêmica e desfechos periodontais pode se dar em duas vias, a exemplo do que é relatado em relação à periodontite e a diabetes. Em revisão sistemática, Taylor (Taylor, 2001) encontrou evidências de que a diabetes estava associada com o aumento da ocorrência e progressão de periodontite assim como indivíduos com infecção periodontal apresentavam pior controle glicêmico. Dessa forma, a presença de gengivite ou cálculo podem estar associadas à presença de alterações inflamatórias sistêmicas. Evidências sugerem o aumento do nível de Hs-CRP em indivíduos com doença periodontal, e uma metanálise mostrou que existem evidências moderadas de que o tratamento da periodontite reduz níveis deste marcador de inflamação (D'Aiuto, 2013), isto sugeriria que a doença periodontal poderia estar causando a inflamação sistêmica.

No presente estudo, um fator de risco (cálculo dental) esteve associado com marcador de inflamação sistêmica de baixo grau pré-existente em adultos jovens, a associação entre cálculo dental e Hs-CRP foi observada mesmo após ajuste para obesidade, que está associada tanto com níveis de proteína C-reativa como com o risco de presença de cálculo dental (de Castilhos e col, 2012).

Uma das limitações do estudo diz respeito à utilização exclusiva da medida de bolsa periodontal e não em associação com perda de inserção, para caracterização de casos de periodontite (Page, 2007)(Tonetti, 2005). A não utilização deste critério pode comprometer a comparação com outros estudos e possíveis erros de classificação reduzir a medida de associação com o fator de risco em questão. Cabe ressaltar que estes parâmetros foram propostos no decorrer do projeto e após a elaboração dos exames. Outra limitação é a não aferição da condição periodontal no momento da coleta de amostra de sangue, o que impediu a avaliação da incidência dos desfechos periodontais.

Periodontite tem sido apontada como um fator de risco para aumento de morbidade e mortalidade para diversas doenças crônicas (Linden, 2013). No presente

estudo, alterações reversíveis e de menor gravidade, como cálculo dentário, apresentaram associação com estado inflamatório sistêmico prévio sugerindo que em adultos jovens alterações inflamatórias sistêmicas talvez possam manifestar-se precocemente através de aspectos menos severos de doenças periodontais. Devido à baixa prevalência de bolsa periodontal na amostra, o estudo não teve poder estatístico para identificar riscos estatisticamente significativos apesar de aparente tendência. Futuros estudos utilizando padrões de alterações periodontais definidos em consensos com maiores amostras ou estudos colaborativos e com delineamento que permita avaliar o caráter bidirecional destas com a inflamação sistêmica, são necessários.

Tabela 1 – Distribuição da amostra segundo variáveis sociodemográficas, e de saúde aos 23/24 anos. Pelotas, RS.

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	314	59,7
Feminino	212	40,3
Escolaridade		
0 – 4 anos	28	5,3
5 – 8 anos	138	26,2
9 – 11 anos	287	54,6
12 ou mais	73	13,9
Tabagismo		
Nunca fumou	365	69,4
Ex-fumante	39	7,4
Fumante	122	23,2
Obesidade aos 23 anos		
Não	488	93,0
Sim	37	7,0
Circunferência da Cintura		
Normal	445	84,8
Elevada	80	15,2

Continua tabela 1

Nível de Proteína C-reativa		
0 – 1 mg/l	270	51,3
1,01 – 3 mg/l	146	27,8
3,01 – 10 mg/l	110	20,9
Dentes com gengivite		
Nenhum	327	62,1
Um dente	62	11,8
Dois ou mais	137	26,1
Dentes com cálculo dental		
Nenhum	65	12,4
Um dente	15	2,9
Dois ou mais	446	84,7
Dentes com bolsa periodontal		
Nenhum	508	96,6
Um dente	10	1,9
Dois ou mais	8	1,5

Tabela 2 – Porcentagem de indivíduos com proteína c-reativa entre 3,01 e 10 mg/l segundo variáveis demográficas, socioeconômicas e de saúde. Pelotas, RS.

Variável	Proteína C-reativa entre 3,01 – 10 mg/l (%)	Valor de p
Sexo		<0,001
Masculino	13,3	
Feminino	33,7	
Tercis de Renda		
1º (menor)	24,8	0,223
2º	23,3	
3º (maior)	21,2	
Escolaridade		
0 – 4 anos	21,5	0,818
5 – 8 anos	22,2	
9 – 11 anos	23,9	
12 ou mais	23,4	
Tabagismo		
Nunca fumou	23,9	0,288
Ex-fumante	22,4	
Fumante	21,5	
Obesidade aos 23 anos		
Não obeso	21,2	<0,001
Obeso	47,8	

Continua tabela 2

Circunferência da Cintura		
Normal	19,2	<0,001
Elevada	43,9	
Cor da pele		
Branco	23,5	0,712
Não Branco	25,8	

Tabela 3- Razão de prevalência bruta e ajustada para gengivite segundo medidas de Proteína C-reativa. Pelotas, RS.

Variável	Razão de Prevalência	Bruto		Ajustado		
		(IC95%)	Valor de p	(IC95%)	Valor de p	
Número de dentes com gengivite						
Proteína C-reativa categórica			0,027		0,171	
0 – 1 mg/l	1,00			1,00		
1,01 – 3 mg/l	1,04	(0,70; 1,55)		0,99	(0,67; 1,47)	
3,01 – 10 mg/l	1,78	(1,14; 2,80)		1,51	(0,93; 2,46)	
Presença de gengivite						
Proteína C-reativa categórica			0,155		0,384	
0 – 1 mg/l	1,00			1,00		
1,01 – 3 mg/l	0,99	(0,76; 1,30)		0,98	(0,75; 1,28)	
3,01 – 10 mg/l	1,27	(0,98; 1,64)		1,18	(0,91; 1,54)	

Ajustado para renda, escolaridade, fumo, cor da pele, obesidade e circunferência da cintura.

Tabela 4 - Razão de prevalência bruta e ajustada para cálculo dental segundo medidas de Proteína C-reativa. Pelotas, RS.

Variável	Bruto			Ajustado		
	Razão de Prevalência	(IC95%)	Valor de p	Razão de Prevalência	(IC95%)	Valor de p
Número de dentes com cálculo						
Proteína C-reativa categórica			0,041			0,119
0 – 1 mg/l	1,00			1,00		
1,01 – 3 mg/l	0,94	(0,80; 1,10)		0,92	(0,79; 1,07)	
3,01 – 10 mg/l	1,18	(1,00; 1,39)		1,12	(0,95; 1,32)	
Presença de cálculo						
Proteína C-reativa categórica			0,006			0,017
0 – 1 mg/l	1,00			1,00		
1,01 – 3 mg/l	0,98	(0,91; 1,07)		0,98	(0,90; 1,06)	
3,01 – 10 mg/l	1,10	(1,03; 1,17)		1,08	(1,01; 1,16)	

Ajustado para renda, escolaridade, fumo, cor da pele, obesidade e circunferência da cintura.

Tabela 5 - Razão de prevalência bruta para bolsa periodontal segundo medidas de Proteína C-reativa. Pelotas, RS.

		Bruto		Ajustado		
Variável	Razão de Prevalência	(IC95%)	Valor de p	Razão de Prevalência	(IC95%)	Valor de p
Número de dentes com bolsa periodontal						
Proteína C-reativa categórica			0,922	0,604		
0 – 1 mg/l	1,00			1,00		
1,01 – 3 mg/l	1,17	(0,22; 6,27)		1,21	(0,19; 7,69)	
3,01 – 10 mg/l	1,29	(0,37; 4,50)		1,47	(0,39; 5,45)	
Presença de bolsa periodontal						
Proteína C-reativa categórica			0,177	0,360		
0 – 1 mg/l	1,00			1,00		
1,01 – 3 mg/l	1,06	(0,31; 3,55)		1,08	(0,30; 3,84)	
3,01 – 10 mg/l	2,45	(0,88; 6,84)		2,09	(0,68; 6,43)	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buchwald S, Kocher T, Biffar R, Harb A, Holtfreter B, Meisel P. Tooth loss and periodontitis by socio-economic status and inflammation in a longitudinal population-based study. *J Clin Periodontol*. 2013;40(3):203-11.
2. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol*. 2013;40 Suppl 14:S85-S105.
3. Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. *Aust Dent J*. 2001;46(1):2-12.
4. Levine ME, Kim JK, Crimmins EM. The role of physiological markers of health in the association between demographic factors and periodontal disease. *J Periodontal Res*. 2013;48(3):367-72.
5. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S8-S19.
6. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1088:251-64.
7. Mucci LA, Hsieh CC, Williams PL, Arora M, Adami HO, de Faire U, et al. Do genetic factors explain the association between poor oral health and cardiovascular disease? A prospective study among Swedish twins. *Am J Epidemiol*. 2009;170(5):615-21.
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
9. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
10. Peres KG, Peres MA, Demarco FF, Tarquínio SB, Horta BL, Gigante DP. Oral health studies in the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort: methodology and principal results at 15 and 24 years of age. *Cad Saude Publica*. 2011;27(8):1569-80.
11. Ramamoorthy RD, Nallasamy V, Reddy R, Esther N, Maruthappan Y. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(Suppl 2):S422-6.
12. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):99-112.
13. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282(22):2131-5.
14. de Castilhos, ED, Horta BL, et al. Association between obesity and periodontal disease in young adults: a population-based birth cohort. *J Clin Periodontol*. 2012;39(8): 717-24.

22 TRABALHO DE CAMPO

Uma vez que os dados utilizados para o presente estudo foram coletados em fases anteriores da coorte de Pelotas de 1982 o doutorando participou no acompanhamento da coorte de 2004 aos 6-7 anos. O presente relatório de trabalho de campo descreve a seguir as atividades desenvolvidas.

O estudo longitudinal (coorte de nascimentos de 2004) realizou até o momento 5 acompanhamentos de seus participantes. A avaliação mais recente, aos 6-7 anos, ocorreu no período de 11 de outubro de 2010 a 06 de agosto de 2011. O percentual de acompanhamento neste estudo foi de 90,2%.

Participação do Doutorando

Programação dos questionários em PDA e treinamento de entrevistadoras

O processo de transição da versão impressa para a digital implicou em alterações no *layout* de formatação comumente utilizado na versão impressa, bem como no formato de apresentação de algumas perguntas. As questões elaboradas para a pesquisa foram agrupadas em blocos. Foram programados blocos de A a F além dos instrumentos QFA, WOQOL, CTSPC e EDINBURGH. Os blocos e instrumentos apresentaram as seguintes características:

BLOCO A (*identificação*): composto por quatro questões na versão em papel, distribuídas em 11 telas do PDA. Incluiu a apresentação da entrevistadora, identificação da criança, data e horário do início da entrevista e parentesco do respondente com a criança.

BLOCO B (*cuidado da criança*): composto por 50 questões na versão em papel, distribuídas em 170 telas do PDA. Abordou questões como número de moradores no domicílio, leitura infantil, atividade física e alfabetização.

BLOCO C (*saúde da criança*): composto por 74 questões na versão em papel, distribuídas em 144 telas do PDA. Continha perguntas relacionadas ao sono da criança, enfermidades, consultas médicas, medicações utilizadas e hospitalizações.

BLOCO D (*características da mãe, família e domicílio*): composto por 30 questões na versão em papel, distribuídas em 54 telas do PDA. Tratou de questões como trabalho materno, presença de companheiro, religião, fumo e renda familiar.

BLOCO E (*gastos com saúde*): composto por 21 questões na versão em papel, distribuídas em 32 telas do PDA. Abordou perguntas sobre plano de saúde e posse de bens domiciliares.

BLOCO F (*saúde materna*): composto por 34 questões na versão em papel, distribuídas em 78 telas do PDA. Este bloco incluiu questões sobre saúde reprodutiva da mãe e gestações.

QFA (*Questionário de Frequência Alimentar*): composto por 63 questões na versão em papel, distribuídas em 248 telas do PDA. Continha questões sobre consumo, frequência e quantidade de alimentos consumidos pela criança no último ano.

WHOQOL-BREF (*World Health Organization Quality of Life*): o instrumento original é composto por 26 perguntas com cinco opções de resposta que variam de “ausente” até “muito presente”. Este questionário propõe-se a avaliar a qualidade de vida através de questões que abordam a saúde física, psicológica, relacionamentos sociais e o ambiente. Esta é uma versão reduzida do instrumento original. Adicionalmente, foram incluídas 2 questões sobre a identificação do respondente, totalizando 40 telas no PDA.

EDINBURGH (*Edinburgh Postnatal Depression Scale*): composto por 10 questões com quatro opções de resposta na versão em papel, distribuídas em 16 telas do PDA. Este instrumento é utilizado para avaliar a frequência (“ausente” até “diária”) de sintomas depressivos em mulheres no período pós-parto, referentes aos sete dias anteriores à entrevista.

O uso de PDA tornou o processo de gerenciamento dos dados mais dinâmico, já que foi possível suprimir a posterior digitação dos dados uma vez que as informações foram coletadas diretamente no banco de dados no momento da entrevista.

As capacitações das entrevistadoras para utilização dos PDA foram conduzidas pelos responsáveis pela programação/digitalização do questionário (Maria Clara Restrepo Méndez e Eduardo Dickie de Castilhos).

PHOTONIC SCANNER

O *Photonic Scanner TC²*[®] pode capturar mapas em 3D altamente precisos da superfície corporal em até 10 segundos. O escaneamento, através de projeções de luz sobre o corpo, produz uma nuvem de pontos a partir da qual o computador extrai medidas de diversas dimensões corporais. Ele permite que o computador extraia automaticamente centenas de medidas em uma varredura, eliminando erros de medida e de registro. O professor Dr. Jonathan Wells da Universidade de Londres

ministrou um treinamento para os doutorandos e professores envolvidos. Nesse treinamento foi abordada a calibração e manejo do aparelho, as medidas obtidas e possíveis soluções em casos de reparos e problemas de uso. Doutorandos foram responsáveis pela elaboração de manual de operação do equipamento (Alan Knuth e Eduardo Dickie de Castilhos) coleta de dados no início das atividades de campo e treinamento de operadores para as fases subseqüentes.

REUNIÕES DA COORDENAÇÃO DO CAMPO

O trabalho de campo foi coordenado pelos pesquisadores Dra. Iná S. Santos, Dra. Alicia Matijasevich e Dr. Aluisio J. D. Barros. Ao longo de todo o acompanhamento foram realizadas reuniões para avaliação do desempenho da equipe e solução de problemas. Nestes momentos foi possível entender a complexidade da coordenação do trabalho de campo e identificar as diferentes alternativas no gerenciamento dos problemas.

23 COMUNICADO PARA A IMPRENSA

Obesidade está associada a doenças da gengiva

A proporção de indivíduos obesos na população vem aumentando em diversos países, inclusive no Brasil. A obesidade está associada a doenças crônicas como diabetes do tipo 2, hipertensão arterial e suas complicações. Estudos tem investigado a relação entre obesidade e doenças da boca, em especial as doenças periodontais conhecidas como gengivite (sangramento da gengiva) e periodontite (destruição do osso que suporta o dente).

Estudo realizado no Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas (RS) avaliou a relação entre obesidade, um marcador de inflamação sistêmica chamado de proteína C-reativa e a ocorrência de gengivite, periodontite e acúmulo de tártaro em adultos jovens. Utilizando dados já coletados sobre obesidade e saúde bucal dos participantes da coorte de 1982, não foi possível verificar a maior ocorrência de periodontite em indivíduos obesos. Por outro lado, aqueles indivíduos que apresentaram obesidade em mais de um momento entre adolescência e a idade adulta, o número de dentes com sangramento gengival foi maior. Outro aspecto identificado foi o risco de maior acúmulo de cálculo em indivíduos obesos e com maior circunferência da cintura. É importante lembrar que o acúmulo de cálculo não é uma doença propriamente dita, mas favorece o acúmulo de bactérias que formam a placa bacteriana que podem desencadear ou agravar as doenças periodontais.

Maior acúmulo de tártaro também foi identificado em pessoas que apresentavam níveis elevados de proteína C-reativa, ou seja, um indicativo de inflamação crônica leve no organismo. O cálculo é um fator de retenção de placa bacteriana e está relacionado com o estabelecimento e avanço de doenças periodontais. Nos adultos jovens estudados na coorte, a manifestação de periodontite, destruição do osso que suporta o dente também conhecida como piorrêia, foi pouco freqüente. Embora o estudo tenha identificado um possível risco de maior ocorrência de periodontite entre os indivíduos com níveis de inflamação sistêmica mais elevados, os resultados não foram conclusivos.

O provável mecanismo que liga a obesidade aos problemas da gengiva ainda não está esclarecido, mas alterações inflamatórias no organismo, decorrentes da obesidade e que predispõe para diversas doenças sistêmicas, parecem ser alguns

dos mecanismos responsáveis também na maior ocorrência das diferentes manifestações de doenças periodontais.

Considerando os achados da pesquisa, é importante que a população e os profissionais de saúde estejam atentos a alterações na cavidade bucal, uma vez que elas podem aparecer antes que outros problemas mais graves de saúde geral se manifestem. Indivíduos que já apresentam um quadro de obesidade, além de mudanças de hábitos visando melhoria na saúde em geral também devem ter um cuidado específico com a saúde bucal.

24 - CONCLUSÕES GERAIS

- Em adultos jovens:

A obesidade está associada com cálculo dental;

Inflamação sistêmica está associada com cálculo dental.

- Obesidade e doença periodontal:

Foi verificada grande heterogeneidade entre os estudos selecionados;

Resultados indicando maior risco de doença periodontal entre indivíduos obesos é consistente;

Há necessidade de mais estudos longitudinais para avaliar a temporalidade na associação entre a obesidade e ocorrência de doença periodontal.

APÊNDICE 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. 64/10

Pelotas, 21 de dezembro de 2010.

Prezado pesquisador:
Prof Bernardo Lessa Horta

Vimos, por meio deste, informá-lo que o projeto, **Obesidade, doença peridontal e inflamação sistêmica: interrelações em indivíduos da coorte de nascimentos de 1982. Pelotas-RS, Brasil** foi aprovado por este por esse Comitê, quanto às questões éticas e metodológicas, de acordo com a Resolução 196/96 do CNS.

Patricia Abrantes Duval

Patricia Abrantes Duval
Coordenadora do CEP/FAMED/UFPEL

