

# UFBA

Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Ciências da Saúde

**KALIANE ROCHA SOLEDADE MARQUES**

**PROCESSOS INTERATIVOS  
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE  
E ASMA EM ADULTOS**

**Salvador  
2015**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E  
SISTEMAS**

**KALIANE ROCHA SOLEDADE MARQUES**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ASMA EM ADULTOS**

**Salvador  
2015**

**KALIANE ROCHA SOLEDADE MARQUES**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ASMA EM ADULTOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

**Orientador:** Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho

**Co-orientadora:** Profa. Dra. Simone Seixas da Cruz

**Salvador  
2015**

Marques, Kaliane Rocha Soledade

Associação entre periodontite e asma em adultos.

Kaliane Rocha Soledade Marques. – Salvador, 2015.

120 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Simone Seixas da Cruz

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2015.

1.Periodontite. 2.Asma. 3.Epidemiologia. 4.Doença Respiratória.  
I.Filho, Isaac Suzart Gomes. II.Cruz, Simone Seixas da. III.Título

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE TESE

KALIANE ROCHA SOLEDADE MARQUES

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ASMA EM ADULTOS

Salvador, Bahia, 06 de novembro de 2015

COMISSÃO EXAMINADORA:

  
\_\_\_\_\_  
PROF DR ISAAC SUZART GOMES FILHO (Orientador)

  
\_\_\_\_\_  
PROF DR ÁLVARO AUGUSTO SOUZA DA CRUZ (Examinador Interno)

  
\_\_\_\_\_  
PROFA DRA MARIA ISABEL PEREIRA VIANNA (Examinador Interno)

  
\_\_\_\_\_  
PROFA DRA SORAYRA CASTRO TRINDADE (Examinador Externo)

  
\_\_\_\_\_  
PROFA DRA TERESINHA COSTA DE SANTANA (Examinador Externo)

Dedico este trabalho à Maria Eduarda, responsável pelas minhas melhores transformações.

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por não deixar faltar a misericórdia nos momentos onde faltaram merecimentos.

À minha mãe, **Arlidete Silva Rocha** e minha irmã **Karla Rocha Soledade Leite** pelo amor incondicional, pelo apoio incansável, sendo minhas melhores amigas, meus ombros mais calorosos e incentivadoras em todos os momentos.

À **Jorge Luiz Ribeiro Marques Filho** pelo companheirismo nesta trajetória.

A minha tia **Edvanda Silva Rocha Reis**, que me fez aguçar o gosto pela ciência. Foi ela a primeira cientista que admirei na vida, e assim continuarei.

Ao meu querido orientador **Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho**, meu exemplo de mestre e que me acompanha desde a iniciação científica com imensas demonstrações de generosidade e profissionalismo.

Às professoras **Dra. Soraya Castro Trindade**, **Dra. Johelle Santana Passos**, **Dra. Simone Seixas Cruz** e **Dra. Viviane Sarmento**, pelos ensinamentos, conselhos e amizade.

Aos professores **Dr. Álvaro Cruz** e **Adelmir Machado**, pela confiança, apoio e por me possibilitarem participar de um projeto de tamanha importância.

A todos os colaboradores do **ProAR**, pelo auxílio tão gentilmente prestado.

A todos os **pacientes** que fizeram parte desta pesquisa, pela confiança depositada.

Ao **Prof. Roberto Paulo de Araújo**, coordenador deste programa de Pós-Graduação.

A todos os meus **colegas de pós-graduação** pelo companheirismo e convivência salutar.

SOLEDADE MARQUES, Kaliane Rocha. **Associação entre periodontite e asma em adultos**. 118f. 2015. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

## RESUMO

A periodontite é uma doença crônica bucal muito prevalente no mundo. Tem sido investigada como fator associado a várias condições e doenças sistêmicas. Pouco tem sido estudado sobre a influência dessa enfermidade no indivíduo com asma, inflamação brônquica também muito frequente. **Objetivo:** Estimar a associação entre a periodontite e a asma em adultos, de acordo com a gravidade da periodontite, da exploração de diferentes fatores de risco e de distintos tipos de asma. **Método:** Estudo caso-controle, realizado na sede do Programa para Controle de Asma na Bahia, Salvador, Bahia, e o tamanho da amostra total foi de 917 indivíduos. O Grupo Caso, formado por indivíduos com diagnóstico de asma, foi subcategorizado em asma leve, asma grave controlada, asma grave parcialmente controlada e asma grave não controlada. O Grupo Controle foi composto por aqueles sem diagnóstico de asma. Todos os participantes foram classificados quanto à presença e gravidade de periodontite: leve, moderada e grave, segundo dois critérios de classificação. A medida de associação entre periodontite e asma foi obtida por meio de análise de regressão logística, considerando modificadores de efeito e confundidores, com nível de significância a 5%. **Resultados:** Foram apresentados na forma de três artigos científicos. No primeiro artigo, os achados mostraram associação forte, estatisticamente significativa, entre as periodontites grave e moderada com a asma grave ( $OR_{ajustada}$  variando de 1,78 a 3,77). No artigo 2, independente da covariável avaliada nas análises de subgrupo – idade, renda familiar, hipertensão, hábito de fumar no passado, índice de massa corporal e hábito de respiração bucal –, todas as medidas mostraram existir forte associação, estatisticamente significativa, entre periodontite e asma grave ( $OR_{ajustada}$  variando de 2,64 a 5,26). No último artigo foi observada, por um lado, a não associação entre a periodontite e a asma leve; por outro lado, a associação positiva, estatisticamente significativa, foi observada entre a periodontite e a asma grave controlada, parcialmente controlada e não controlada, com variação das medidas ajustadas de 2,06 a 7,02. **Conclusão:** Os achados deste estudo mostraram a periodontite como um fator independente fortemente associado com a asma grave e não associado com a asma leve.

**Palavras-chave:** Periodontite; Asma; Epidemiologia; Doença Respiratória.



SOLEDADE MARQUES, Kaliane Rocha. **Association between periodontitis and asthma in adults**. 118f. 2015. Thesis (Ph.D) - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador , 2015.

## **ABSTRACT**

Periodontitis is a chronic oral disease very prevalent in the world. It has been investigated as a factor associated with various conditions and systemic diseases. Little is known about the influence of this disease in individuals with asthma, bronchial inflammation also very frequent. Objective: To estimate the association between periodontitis and asthma in adults, according to the severity of periodontitis, the exploration of different risk factors and types of asthma. Methods: Case-control study was conducted at Program for Asthma Control in Bahia, Salvador, Bahia, and the total sample size was 917 individuals. The group case, individuals diagnosed with asthma, was subcategorized in mild asthma, controlled severe asthma, partially controlled severe asthma and severe uncontrolled asthma. The control group consisted of those with no diagnosis of asthma. All participants were classified according to the presence and severity of periodontitis: mild, moderate and severe, based on two classification criteria. The association measurement between periodontitis and asthma was obtained by logistic regression analysis considering effect modifiers and confounders, with the significance level of 5%. Results: It was shown in the form of three scientific papers. In the first article, the findings showed strong association statistically significant between moderate and severe periodontitis with severe asthma (ORadjusted ranging from 1.78 to 3.77). In article 2, independent of the covariable assessed in subgroup analyzes: age, family income, hypertension, smoking habit in the past, body mass index and oral breathing habit, all measurements have shown strong association, statistically significant, between periodontitis and severe asthma (ORadjusted ranged from 2.64 to 5.26). In the last article, no association between periodontitis and mild asthma was observed, on the other hand, positive association, statistically significant, was observed between periodontitis and controlled, partially controlled and uncontrolled severe asthma, with adjusted measurements ranging from 2.06 to 7.02. Conclusion: The findings showed periodontitis as an independent factor strongly associated with severe asthma and found no association between periodontitis and mild asthma.

**Keywords:** Periodontitis; Asthma; Epidemiology; Respiratory disease.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 01	Classificação quanto aos níveis de controle da asma (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012).....	22/49
Figura 01	Diagrama do modelo da plausibilidade biológica da associação Periodontite e Asma.....	33
Quadro 02	Quadro 2 – Estudos de associação entre doenças periodontais e asma.....	37

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

Tabela 01	Distribuição das características socioeconômico-demográficas entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).....	64
Tabela 02	Distribuição das características relacionadas com hábitos de vida e condição de saúde bucal entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).....	65
Tabela 03	Distribuição das características relacionadas com as condições gerais de saúde e gravidade da periodontite entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).....	66
Tabela 04	Medida de associação, bruta e ajustada, para a associação entre a gravidade da periodontite e a asma grave (N=706).....	67

### Artigo 2

Tabela 01	Características Gerais (n[%]) dos Grupos em Estudo (N=706).....	76
Tabela 02	Outras características relacionadas à condição periodontal dos grupos em estudo (N=706).....	78
Tabela 03	Associação entre periodontite e asma grave estratificada por diferentes covariáveis: odds ratio (OR), bruta e ajustada, e intervalo de confiança a 95% (IC 95%). (N=706).....	79

### Artigo 3

Tabela 01	Características Socioeconômico-demográficas entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma leve e grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma) N=917.....	91
Tabela 02	Características relacionadas com hábitos de vida e de saúde bucal entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma leve e grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma)N=917.....	92
Tabela 03	Características relacionadas com as condições gerais de saúde avaliadas entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma leve e grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma) N=917.....	93
Tabela 04	Características relacionadas com a condição periodontal entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma leve e grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave) N=917.....	94
Tabela 05	Medida de associação, bruta e ajustada, para a associação entre a presença de periodontite e asma leve, asma grave controlada, asma grave parcialmente controlada e asma grave não controlada (N=917).....	95

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>COex</b>	Monóxido de Carbono Exalado
<b>CONEP</b>	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
<b>CPOD</b>	Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados
<b>CS</b>	Cálculo Subgengival
<b>CVF</b>	Capacidade Vital Forçada
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>FCI</b>	Fator de Crescimento Insulínico
<b>GINA</b>	Global Initiative for Asthma
<b>IC</b>	Índice de Cálculo
<b>ICNTP</b>	Índice Comunitário de Necessidade de Tratamento Periodontal
<b>IDP</b>	Índice de Doença Periodontal
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Interferon Alfa
<b>IG</b>	Índice Gengival
<b>IgE</b>	Imunoglobulina E
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-11</b>	Interleucina 11
<b>IL-12</b>	Interleucina-12
<b>IL-2</b>	Interleucina-2
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>IP</b>	Índice de Placa
<b>ISAAC</b>	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeos
<b>MEC</b>	Matriz Extracelular
<b>MMP</b>	Metaloproteinase da Matriz
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NIC</b>	Nível de Inserção Clínica
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PFE</b>	Pico de Fluxo Expiratório
<b>PGE-2</b>	Prostaglandina E2

<b>PIC</b>	Perda de Inserção Clínica
<b>PNAD</b>	Pesquisa Nacional por Amostra Domiciliar
<b>PROAR</b>	Programa para Controle da Asma e Rinite Alérgica na Bahia.
<b>PS</b>	Profundidade de Sondagem
<b>PSS/B</b>	Profundidade de Sondagem de Sulco/bolsa
<b>REALISE</b>	Recognise Asthma an Link Symtoms an Experience
<b>SBPT</b>	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
<b>SHIPE</b>	Study of Health in Pomerania
<b>SP</b>	Sangramento Papilar
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Scientists
<b>SS</b>	Sangramento à Sondagem
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCD4</b>	Linfócito T Auxiliar
<b>Th1</b>	Células T Auxiliares 1
<b>Th2</b>	Células T Auxiliares 2
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral Alfa
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

# SUMÁRIO

	<b>APRESENTAÇÃO</b>	11
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	12
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	15
2.1	PERIODONTITE	15
2.1.1	<b>As Doenças que acometem o Periodonto</b>	15
2.1.2	<b>Microbiologia e Imunologia das Doenças Periodontais</b>	16
2.1.3	<b>Epidemiologia das Doenças Periodontais</b>	18
2.2	ASMA	20
2.2.1	<b>Fisiopatologia da Asma</b>	21
2.2.2	<b>Diagnóstico da Asma e Classificação quanto aos Níveis de Controle</b>	21
2.3	FATORES DE RISCO COMUNS ASSOCIADOS À PERIODONTITE E À ASMA	23
2.3.1	<b>Idade, Sexo, Condição Socioeconômica e Nível de Escolaridade</b>	24
2.3.2	<b>Tabagismo</b>	26
2.3.3	<b>Doenças e Condições Sistêmicas</b>	28
2.4	PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ASMA	31
2.4.1	<b>Estudos que relacionam as Doenças Periodontais à Asma</b>	33
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	39
3.1	GERAL	39
3.2	ESPECÍFICOS	39
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	40
4.1	DESENHO DO ESTUDO	40
4.2	POPULAÇÃO E ÁREA DO ESTUDO	40
4.3	CAMPO DO ESTUDO	40
4.4	ETAPAS DA INVESTIGAÇÃO	41
4.4.1	<b>Procedimento de Amostragem</b>	41
4.4.1.1	<i>Tamanho da Amostra</i>	41
4.4.1.2	<i>Seleção dos Indivíduos para a Amostra</i>	41
4.4.1.3	<i>Critérios de Elegibilidade da Amostra</i>	42
4.5	COLETA DE DADOS	42
4.6	INSTRUMENTOS	44
4.7	DESCRITORES CLÍNICOS	44
4.7.1	<b>Profundidade de Sondagem de Sulco/Bolsa (PSS/B)</b>	44
4.7.2	<b>Índice de Recessão ou Hiperplasia</b>	45
4.7.3	<b>Nível de Inserção Clínica</b>	45
4.7.4	<b>Índice de Sangramento à Sondagem</b>	45
4.8	DIAGNÓSTICO DA PERIODONTITE	46
4.8.1	<b>Classificação da Periodontite, segundo Gomes-Filho et al. (2005; 2007)</b>	46
4.8.2	<b>Classificação da Periodontite segundo Page e Eke (2007); Eke et al. (2012)</b>	47
4.9	DIAGNÓSTICO DA ASMA	47

4.10	DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS .....	49
4.10.1	<b>Variável Dependente</b> .....	49
4.10.2	<b>Variável Independente</b> .....	50
4.10.3	<b>Covariáveis</b> .....	50
4.11	PROCEDIMENTO DE ANÁLISE DE DADOS .....	52
4.12	ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS À PESQUISA .....	54
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>55</b>
	<i>Artigo 1 – Associação entre Gravidade da Periodontite e Asma Grave: diferentes medidas de classificação</i> .....	56
	<i>Artigo 2 – Influência da Periodontite na Asma Grave: medidas de associação estratificadas por distintos fatores de risco</i> .....	70
	<i>Artigo 3 – Periodontite e sua relação com Diferentes Tipos de Asma</i> .....	83
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>99</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>101</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>102</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>112</b>
	<b>Apêndice A</b> – Questionário .....	113
	<b>Apêndice B</b> – Ficha de Exame Clínico .....	115
	<b>Apêndice C</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	116
	<b>Apêndice D</b> – Termo de Aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa .....	117

## APRESENTAÇÃO

A presente tese de doutorado intitulada “Associação entre Periodontite e Asma em Adultos” foi desenvolvida a partir de um estudo maior, com o objetivo de avaliar os subtipos da asma grave, definidos por mecanismos moleculares ou por padrão de resposta ao tratamento (endofenotipos), biomarcadores e fatores de risco. O referido estudo vem sendo desenvolvido no Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR).

O Programa para o Controle da Asma na Bahia (ProAR) é um projeto de assistência, ensino e pesquisa, cujo objetivo principal é o de garantir o controle da asma e da rinite alérgica, por meio de ações integradas com abordagem multidisciplinar que inclui assistência médica, assistência de enfermagem, acompanhamento psicológico e assistência farmacêutica. Medidas não medicamentosas, tais como planos de automanejo da asma, suporte psicológico e programa de educação, associados ao Serviço de Assistência Farmacêutica que oferece acesso gratuito e regular a medicamentos, compõem o protocolo de atendimento aos indivíduos acompanhados.

O estudo intitulado “Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave” é desenvolvido sob a coordenação principal do Prof. Dr. Álvaro Cruz (UFBA) e dos professores Dra. Neuza M. A. Neves (Instituto de Ciências da Saúde, UFBA), Dra. Maria Ilma Araújo (Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, UFBA) e Dr. Isaac Suzart Gomes Filho (Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar – NUPPIIM/UEFS). Este último é o pesquisador responsável pela condução no estudo da avaliação da condição bucal dos indivíduos.

A proposta inicial da investigação foi avaliar, por meio de um desenho de estudo de caso-controle, indivíduos divididos em 3 grupos de 500 participantes cada: com asma grave, com asma leve e sem asma, totalizando 1.500 indivíduos. O papel principal da pesquisa foi o de avaliar a condição de saúde bucal dos indivíduos portadores de asma grave. A coleta de dados foi finalizada no mês de maio de 2015 e os dados apresentados nesta tese de doutorado representam parte dos dados da referida pesquisa, sem interferir nos achados principais da investigação.

No presente estudo objetivou-se investigar a influência da periodontite na asma, classificando os indivíduos quanto à gravidade de periodontite e os diferentes tipos de asma, além de estudar distintos fatores de risco nessa associação sob investigação.



## 1 INTRODUÇÃO

A asma é uma inflamação crônica das vias aéreas caracterizada por uma hiper-responsividade brônquica, limitação reversível aos fluxos aéreos, sibilância, tosse e episódios de respiração ofegante e curta. É considerada uma síndrome complexa, com diversos fenótipos clínicos e inflamatórios e de crescente prevalência em todo o mundo nas últimas décadas (GINA, 2012).

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), realizado em 56 países – estudo internacional que teve por objetivo investigar asma e alergia na infância, durante a sua primeira fase – mostrou uma variação na prevalência da doença em torno de 1,6 a 36,8%. No Brasil, essa prevalência foi de 20%, nível similar ao observado em países desenvolvidos (ISAAC, 1998).

Atualmente, a asma configura-se como um crescente problema de saúde pública, afetando cerca de 300 milhões de indivíduos em todo o mundo. Estima-se que, para o ano de 2025, cerca de 100 milhões de indivíduos serão diagnosticados com essa patologia (THOMAS et al., 2010). Vários fatores estão relacionados à sua patogênese, incluindo componentes ambientais e genéticos. As exacerbações de asma podem ser precipitadas por fatores variados, a exemplo da exposição a alérgenos ambientais, infecções e poluentes (MORJARIA et al., 2010).

A asma pode ser classificada, de acordo com aspectos clínicos de diagnóstico, controle e necessidade de medicamento, em asma leve e asma grave. Esta última apresenta três tipos, a depender do seu controle: asma grave controlada, parcialmente controlada e não controlada. Nessa seara, pesquisas têm buscado relacionar outros fatores crônicos que podem influenciar no controle da asma grave, contribuindo assim para uma melhor eficácia no tratamento (BATEMAN et al., 2007).

Em relação à saúde bucal de indivíduos adultos com diagnóstico de asma, poucos trabalhos têm sido publicados na comunidade científica mundial. A influência exercida por condições inflamatórias e infecciosas presentes na boca no controle da asma é escassamente discutida, e a plausibilidade da associação entre tais condições carece de melhor elucidação (YAGHOBEE et al., 2008; STENSON et al., 2010; ARBES e MATSUI, 2011; MATSUI, 2012).

Dentre as doenças bucais infecciosas de maior prevalência destaca-se a periodontite, de caráter multifatorial e resultante do acúmulo do biofilme bacteriano na superfície externa do dente, originando uma resposta imunoinflamatória à presença de patógenos. A periodontite é

uma doença que afeta e destrói as estruturas de sustentação do dente na cavidade bucal. O não tratamento adequado desse processo inflamatório crônico de origem infecciosa pode levar à perda de todas as unidades dentárias. A patologia ocorre em dentes específicos, mas pode se estender para todas as unidades dentárias (CARRANZA et al., 2007).

Reconhecida como a segunda enfermidade bucal mais prevalente no mundo, a periodontite acomete indivíduos tanto em países desenvolvidos, onde a prevalência de alterações nos tecidos periodontais entre adultos na terceira década de vida pode chegar a 85%, quanto em indivíduos de países em desenvolvimento (LINDHE et al., 2010). A periodontite pode ser classificada de acordo com o seu nível de gravidade em leve, moderada e grave, como também de acordo a sua extensão, sendo ela localizada quando menos que 30% dos dentes presentes possuem lesões no tecido de sustentação e generalizada quando mais que 30% dos dentes são acometidos (EKE et al., 2012). Quanto maior a gravidade da doença, maior a possibilidade de repercussão em nível sistêmico.

O papel da periodontite como um fator relevante na ocorrência de diversas doenças crônicas e condições sistêmicas tem sido cada vez mais investigado (PRESHAW et al., 2012; KALBURGI et al., 2014; ISMAIL et al., 2015; ZI et al., 2015; GOMES-FILHO et al., 2009), embora ainda com achados controversos. Dentre as inúmeras doenças crônicas de alta ocorrência, a asma vem sendo pouco discutida (MEHTA et al., 2009).

A plausibilidade biológica que interliga a periodontite e a asma pode relacionar-se com os componentes imunológicos comuns às duas enfermidades que parecem influenciar a integridade epitelial, tanto no tecido periodontal quanto no respiratório. A destruição tecidual encontrada na periodontite resulta, em sua maior parte, das ações do sistema imunológico e mecanismos efetores relacionados. Similarmente, a inflamação brônquica é resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas (BARNES, 2009).

Outra semelhança entre a periodontite e a asma grave são os fatores de risco em comum entre as enfermidades. A maior frequência na faixa etária adulta, as condições socioeconômicas desfavoráveis, hábitos de vida deletérios e peso fora do limite da normalidade são alguns dos muitos fatores envolvidos na cadeia causal dessas duas doenças (AKIMBAMI et al., 2012; BONFIM et al., 2014).

A literatura sobre o papel da periodontite, como fator de exposição, no controle da asma, como desfecho, ainda é incipiente, apresentando poucos estudos sobre o tema, realizados em sua grande maioria em outros países, com fatores ambientais e genéticos específicos para cada população investigada (GOMES-FILHO et al., 2013; YAGHOBEE et al., 2008; STENSON et al., 2010; ARBES e MATSUI, 2011; MATSUI, 2012).

Diante da necessidade de se ampliar o conhecimento acerca da associação entre a periodontite e a asma, o presente estudo teve por objetivo estimar a associação entre a periodontite e seus níveis de gravidade na asma grave em adultos, bem como avaliar a interferência de distintos fatores de risco nessa associação. Adicionalmente, estimou a associação entre a periodontite e os diferentes tipos de asma: leve, grave controlada, grave parcialmente controlada e grave não controlada.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Diante da necessidade de maior compreensão sobre os mecanismos que levam ao estabelecimento da periodontite e da asma, bem como elucidações sobre a inter-relação entre as duas condições, esta revisão será dividida em três tópicos. O primeiro trará informações sobre a periodontite, fator de exposição no presente estudo no que se refere tanto à sua fisiopatologia e métodos de diagnóstico quanto ao conhecimento em torno dos fatores de risco relacionados. O segundo tópico abordará esses mesmos conceitos relativos à asma, o desfecho em investigação. A última parte da revisão trará os conhecimentos mais atuais sobre a plausibilidade biológica da relação entre periodontite e asma, além do relato de estudos existentes sobre tal associação.

### 2.1 PERIODONTITE

#### 2.1.1 As Doenças que acometem o Periodonto

O periodonto é o nome dado ao conjunto de estruturas anatômicas que tem por finalidade manter o dente em função. É constituído por gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. Cada um desses componentes apresenta composição, localização e função diferentes, entretanto atuam consoantes, formando os tecidos de revestimento e sustentação dos dentes, sendo nomeadas de doenças periodontais as condições infecciosas que promovem alterações e/ou destruição nesses tecidos (ROSE et al., 2007).

A história natural das doenças periodontais está diretamente relacionada ao comprometimento – tanto macro quanto microscópico – do periodonto. O primeiro sinal de alteração é o sangramento gengival decorrente do acúmulo de biofilme bacteriano. Logo após tem-se o aparecimento do eritema linear gengival, caracterizando assim o estabelecimento da gengivite. A gengivite constitui-se em uma doença periodontal que acomete apenas os tecidos de revestimento dental, sendo de caráter reversível após controle do biofilme, promotor das alterações teciduais (BERCK et al., 1992). Se o acúmulo desse biofilme persistir por alguns dias após os primeiros sinais da gengivite, surgem lesões no sulco gengival, com comprometimento inicial do tecido conjuntivo. Migração e proliferação de células do epitélio juncional podem ser observadas, representando os passos iniciais da formação de bolsa periodontal, que consiste no aprofundamento patológico do sulco gengival. Nessa fase podem ser evidenciados vasodilatação e aumento do número de células inflamatórias

polimorfonucleares as quais, juntamente com o plasma extravasado, ocupam a região das fibras colágenas. Esse quadro caracteriza a lesão inicial da *periodontite*, fase na qual as lesões no periodonto começam a se tornar irreversíveis (PAGE e SHROEDER, 1976).

Após aproximadamente uma semana de estabelecimento das primeiras alterações gengivais, nota-se perda considerável de colágeno do periodonto, com o infiltrado inflamatório ocupando 10% do tecido conjuntivo. Em cerca de vinte dias após o início da inflamação, a perda óssea alveolar pode ser iniciada, não existindo um período definido para o começo da atividade da doença. Nessa fase a lesão é reconhecida como estabelecida, podendo o processo permanecer estável por longos períodos de tempo ou evoluir para estágios avançados de lesão. Nesse estágio podem ser evidenciados ulceração gengival, supuração, áreas de fibrose, destruição do ligamento periodontal, sangramento sulcular, profundidade de sondagem de bolsa periodontal  $\geq 5\text{mm}$ , mobilidade aumentada e possível perda da unidade dentária (PAGE e SHROEDER, 1976; GENCO, 1997).

### **2.1.2 Microbiologia e Imunologia das Doenças Periodontais**

Anteriormente acreditava-se que as alterações patológicas ocorridas no periodonto seriam consequências apenas do acúmulo de biofilme na superfície dos dentes ao longo do tempo, eventualmente em conjunto com a diminuição da resposta do hospedeiro e o aumento da susceptibilidade com a idade. Essa teoria, denominada *Hipótese da Placa Não Específica*, defendia a tese de que, quando apenas pequenos acúmulos de biofilme estavam presentes, os produtos nocivos produzidos eram neutralizados pelo hospedeiro. De forma similar, grandes acúmulos de placa produziram grande quantidade de produtos nocivos os quais poderiam essencialmente prevalecer sobre a resposta do hospedeiro (LOVDAL et al., 1958).

Com o avanço no conhecimento acerca da patogênese das doenças periodontais reconheceu-se que seria necessária a presença de um grupo específico de bactérias, denominadas de periodontopatógenos, no biofilme dental, para que as doenças periodontais se estabelecessem, constituindo a *Teoria da Especificidade da Placa*. Nesse conceito acreditava-se que a destruição tecidual era resultante apenas da ação de substâncias específicas produzidas por essas bactérias ao longo do tempo (MOORE e MOORE, 1994).

Porém, com o avanço no conhecimento sobre os mecanismos relacionados à imunologia das doenças periodontais, sabe-se que as suas manifestações clínicas são resultantes de uma interação complexa entre agentes etiológicos diversos e os tecidos do hospedeiro, resultando no conhecimento da *Teoria de Natureza Multifatorial* (CARRANZA, 2007). Em 1990, Marsh e colaboradores desenvolveram a *Hipótese da Placa Ecológica* a qual preconizava que tanto a

quantidade total de biofilme dental quanto a composição da microbiota específica podem contribuir para o estabelecimento da periodontite. Segundo essa teoria, o hospedeiro controla o biofilme subgingival em certa medida por uma resposta imune e por altos níveis de fluido gengival. Entretanto, fatores do hospedeiro independentes da placa (desordens imunológicas, mudanças do equilíbrio hormonal, condições sistêmicas de saúde etc.) ou fatores ambientais (tabagismo, dieta etc.) podem contribuir para o avanço da doença (GROSSI et al., 1995).

A microbiota inicial da gengivite induzida por biofilme constitui-se basicamente de bastonetes gram-positivos, cocos gram-positivos e cocos gram-negativos, com proporção similar entre espécies gram-positivas e gram-negativas (CARRANZA, 2007). Bactérias gram-negativas presentes no biofilme dentário liberam uma variedade de produtos tóxicos biologicamente ativos, a exemplo das endotoxinas bacterianas e lipopolissacarídeos (LPS), proteínas tóxicas, peptídeos quimiotáticos e ácidos graxos orgânicos. Essas moléculas iniciam uma resposta inflamatória local, podendo evoluir para uma inflamação crônica, quando não tratada (ARMITAGE, 1999; PAGE e McCULLOUGH, 2010). Com a evolução da doença, pode-se gerar a perda de inserção, devido à destruição do tecido conjuntivo e ósseo provocado pelas reações inflamatórias e imunológicas ao biofilme, dando origem a um quadro de periodontite. Nessa fase existe uma maior frequência de espiroquetas e bacilos gram-negativos (CARRANZA, 2007).

Em virtude da grande diversidade de tipos bacterianos distintos presentes na microbiota subgingival, a ideia de formação de complexos bacterianos tem sido constantemente reforçada ao longo dos anos. A divisão em cinco grupamentos bacterianos, preconizada por Socransky et al. (1998), baseou-se na relação existente entre as espécies e sua associação com a patogenia das doenças periodontais. Nesse estudo foram agrupados, no complexo I, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e *Treponema denticola*. Do complexo II fazem parte *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum* e *Streptococcus constellatus*. O complexo III foi constituído pelas três espécies do gênero *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* e *Aggregatbacter actinomycetencomitans* sorotipo a. O complexo IV foi formado pelos estreptococos, sendo que *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus oralis* foram os mais intimamente associados ao gênero, enquanto que ao complexo V foram adicionadas as cepas de *Actinomyces odontolyticus* e *Veillonella parvula*.

Além destes, foram encontrados microrganismos considerados “não orais” colonizando sítios com doença periodontal (SOUTO et al., 2006). Em destaque temos o *Staphylococcus aureus*, presente no interior de bolsas periodontais de pacientes portadores de periodontite

crônica. Esse microrganismo, importante agente desencadeante da rinossinusite crônica, promove eosinofilia intensa, favorecendo, entre outros desfechos, a instalação da forma grave da asma (BARCHET et al., 2010).

Atualmente acredita-se que patógenos periodontais são necessários, mas isoladamente são insuficientes para que as doenças periodontais se estabeleçam. A resposta imunológica exibida pelo hospedeiro pode determinar sistemicamente o grau de destruição e a forma de disseminação desses patógenos (SOCRANSKY e HAFFAJEE, 1992). Um dos modelos etiológicos sugere que a periodontite é mediada por células da resposta imune do perfil Th2. Como resultado, tem-se a ativação das células B e produção de interleucina-1, configurando-se um provável mediador de destruição tecidual. Um segundo modelo sugere que células da resposta imune Th1 e IFN estimulam macrófagos e monócitos a produzirem citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 $\alpha$ , interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6, interleucina-8, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), além de prostaglandina B2 envolvidas com a reabsorção óssea e destruição do tecido conjuntivo do periodonto (FRIEDRICH et al., 2006; VAN DYKE, 2007).

Outros estudos, no entanto, mostram resultados conflitantes. Foram observadas reduções de IL-2 e TNF- $\alpha$  no soro de pacientes portadores de periodontite (SIGUSH et al., 1998) e uma diminuição na contagem de mastócitos no tecido de pacientes portadores de periodontite crônica, justificando a predominância de células Th2 no estabelecimento da doença (GEMMELL et al., 2004). O terceiro modelo propõe que diferentes fases da história natural da doença periodontal sejam mediadas por diferentes subtipos de células T. As células Th1 estão associadas com lesões estabelecidas, uma vez que a diferenciação de células TCD4+ em linfócitos Th1 é dependente da IL-12 e ocorre em resposta às bactérias intracelulares, vesiculares ou não, alguns parasitas e vírus os quais podem infectar macrófagos e ativá-los, ou ativar diretamente as células *natural killer*. Essas células expressam principalmente uma resposta imune celular pró-inflamatória. Já as células Th2 podem exercer o papel mais importante no avanço e progressão das lesões periodontais, devido ao seu aspecto inflamatório e de resposta imune humoral (ZANATTA et al., 2009). Os diferentes resultados encontrados pelas pesquisas sugerem a inexistência de critérios metodológicos padronizados.

### **2.1.3 Epidemiologia das Doenças Periodontais**

Os diversos quadros de doença periodontal acometem de 5% a 20% da população mundial (LINDHE et al., 2010). Essa medida sofre distorções frente à diversidade de critérios de diagnóstico existente na literatura. É possível, ainda, haver uma elevação na prevalência da doença, em decorrência do aumento da longevidade da população, associado à tendência de que

as pessoas conservem mais unidades dentárias em decorrência da redução na taxa de edêntulos observada nos últimos anos (DOUGLASS; FOX, 1993). Contudo, as evidências atuais apontam para a manutenção das desigualdades da ocorrência de periodontite entre as várias raças, etnias e grupos socioeconômicos (HOBDELL, 2001).

No Brasil, poucos estudos epidemiológicos abordam a saúde periodontal com dados populacionais, apesar da sua importância para subsidiar o planejamento de políticas preventivas e assistenciais de saúde bucal. Além da quantidade insatisfatória, a maioria deles está concentrada na população infantil, particularmente nos escolares, voltada principalmente para a cárie dentária, conforme revelaram os levantamentos epidemiológicos em saúde bucal realizados em 1986 (BRASIL, 1988). Somente a partir de 2003 apresentou-se um panorama nacional em saúde bucal mais detalhado, no qual foi contemplada toda a população brasileira (BRASIL, 2004). Dados do Saúde Bucal Brasil 2003 demonstraram que a proporção de indivíduos sem nenhum problema periodontal nas faixas etárias de 15 a 19, 35 a 44 e 65 a 74 anos foi, respectivamente, de 46,2%, 21,9% e 7,9%. É importante destacar que a condição periodontal, nessa última faixa etária, é em parte atenuada, por conta da expressiva perda dentária observada nessa etapa da vida (BRASIL, 2004).

Em 2010, outro levantamento de base nacional, cujo objetivo era fazer o diagnóstico das condições de saúde bucal da população brasileira, avaliou somente os índices de unidades dentárias cariadas, perdidas e obturadas nas faixas etárias de 5, 12, 15 a 19, 35 a 44 e 65 a 74 anos, entretanto sem, até o presente momento, mencionar dados sobre prevalência da doença periodontal (BRASIL, 2010).

Outras pesquisas informam, pontualmente, a situação de saúde periodontal em municípios deste país. Na cidade do Rio de Janeiro, em 1988, apenas 2,5% dos indivíduos examinados não apresentavam sinais de alterações periodontais, ao passo que cerca de 8% apresentavam sangramento à sondagem e 23,4%, além de sangramento, possuíam depósitos de cálculo (MENGEL et al., 1991). Mesmo sendo procedentes de áreas geográficas ou grupos populacionais restritos, esses dados também podem ser considerados como evidência, ainda que frágil, da dimensão da ocorrência dessa infecção bucal no Brasil.

Dados referentes à prevalência da condição periodontal na cidade de Feira de Santana-Bahia estão restritos ao estudo de Macedo et al., (2006) na população adulta do povoado da Matinha dos Pretos, detectando 24,4% de portadores de doença periodontal, e ao estudo de Alves (2003) que, por sua vez, examinou uma amostra de escolares com 12 anos, da referida cidade, encontrando 23% de presença de sangramento e 40,7% de presença de cálculo. Salienta-se que os primeiros autores empregaram critérios mais rigorosos para definir os portadores de doenças periodontais – desse modo, evitaram-se possíveis falso-positivos, dificultando a



distorção do perfil periodontal dos indivíduos avaliados –, enquanto que no último estudo apenas uma faixa etária restrita foi avaliada e o indicador empregado analisou somente a presença de inflamação gengival.

Na cidade de Salvador, poucos estudos relatam a prevalência da periodontite. Em um levantamento epidemiológico de cárie dentária e de doenças periodontais, usando-se o Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD) e o Índice Comunitário de Necessidade de Tratamento Periodontal (ICNTP) em 204 gestantes com faixa etária entre 14 e 43 anos de nível socioeconômico e cultural baixo, 95,1% tinham alguma alteração periodontal e 73,5% precisavam de raspagem de cálculo, sendo que 93,6% da amostra estudada não receberam orientação, durante o pré-natal, sobre cuidados com a própria saúde bucal e a dos filhos que iriam nascer (SCAVUZZI, et al. 1999).

## 2.2 A ASMA

A asma é, por definição, uma doença inflamatória crônica das vias aéreas – caracterizada por obstrução brônquica generalizada, mas variável, reversível espontaneamente ou por intervenção farmacológica – e está associada ao aumento de reatividade inicializada por infecções respiratórias virais, alérgenos presentes no ambiente ou por outros estímulos (NHLBI, 1997; MOORE et al., 2010). Segundo o *The National Asthma Education and Prevention Program and Global Initiative* do ano de 2012, são o grau de inflamação e de broncoespasmo, assim como a intensidade dos fenômenos de remodelamento que ocorrem nas vias aéreas, que irão determinar a classificação da doença quanto à sua gravidade. Entretanto, distintas características são observadas entre os indivíduos portadores de asma, refletindo a heterogeneidade dos fenótipos e endofenótipos presentes (TODO-BOM e PINTO, 2006).

A asma é uma doença de elevada prevalência, grande morbidade e de impacto econômico elevado, sendo que seu custo aumenta proporcionalmente com a sua gravidade. Configura-se como um problema mundial de saúde, acometendo cerca de 300 milhões de indivíduos (GINA, 2012). Nos Estados Unidos da América estima-se um gasto anual de 11 bilhões de dólares no tratamento da asma (NHLBI, 1999), sendo que metade desses recursos é gasta com hospitalizações. Apesar de apenas 20% dos indivíduos com asma terem a forma grave da doença, estes consomem 80% dos recursos destinados ao tratamento, chegando a comprometer a renda familiar em torno de 25%, contrariando a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que prevê um comprometimento de renda de, no máximo, 5%. No Brasil, estima-se que 20% da população sejam portadores de asma. Em 2011 foram registrados

pelo DATASUS 160 mil hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações no país. (BRASIL, 2012).

### **2.2.1 Fisiopatologia da Asma**

Por se tratar de uma doença inflamatória crônica, diversas células do sistema imune estão envolvidas em sua patogênese, destacando-se monócitos, linfócitos T, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, agindo em conjunto com mediadores inflamatórios tais como eicosanóides, histamina, quimiocinas, citocinas, e óxido nítrico. A cascata inflamatória leva a alterações nas células estruturais brônquicas, como células epiteliais, endoteliais, fibroblastos, miofibroblastos, musculatura lisa e no sistema nervoso local. Como resultado ocorre o estreitamento brônquico intermitente e reversível resultado da contração da musculatura lisa brônquica, edema e hipersecreção da mucosa, o que leva a uma hiper-responsividade brônquica, em consequência da constrição exagerada, resultado do contato com agentes estimuladores, o que, em pessoas saudáveis, seria inócuo. O ciclo contínuo entre agressão e reparo pode levar a alterações estruturais irreversíveis, com remodelamento das vias aéreas (GINA, 2012).

É fundamentalmente dos equilíbrios dinâmicos estabelecidos nesse cenário que deve ser situada a fisiopatologia da asma grave, associada a mecanismos celulares e moleculares da inflamação das vias aéreas. Os fatores etiológicos e desencadeantes subjacentes à asma terão também papel determinante na fisiopatologia e na evolução da doença.

### **2.2.2 Diagnóstico da Asma e Classificação quanto aos Níveis de Controle**

Clinicamente, a asma pode ser diagnosticada por meio da presença de um ou mais sintomas como sibilância, tosse crônica, dispneia, opressão ou desconforto torácico, sobretudo à noite ou nas primeiras horas da manhã. Tais sintomas normalmente são desencadeados por fatores irritantes presentes no ambiente (ácaros, fungos, poluentes, fumaça, odores fortes, exposições ocupacionais etc.) ou por estresse físico. A exacerbação dos sintomas no período da noite e sua melhora – espontânea ou por meio do uso de medicações específicas – são fatores importantes no diagnóstico (TODO-BOM; PINTO, 2006).

Apesar de não haver dificuldades no diagnóstico clínico da asma em sua forma clássica, a sua confirmação deve ser realizada por meio de exames específicos como a espirometria, antes e após o uso de broncodilatador, além de testes de broncoprovocação e

medidas seriadas do pico do fluxo expiratório (PFE). O diagnóstico de asma é confirmado não apenas pela detecção da limitação ao fluxo de ar, mas principalmente pela demonstração de significativa reversibilidade, parcial ou completa, após a inalação de um broncodilatador de curta ação (MILLER et al., 2005).

O controle da asma é baseado na extensão com a qual suas manifestações podem ser suprimidas, seja de forma espontânea, seja por meio de tratamento. Com relação à forma grave da doença, a heterogeneidade dos aspectos clínicos e a complexidade das estratégias de tratamento tornam-se ainda mais visíveis, em virtude da diversidade de sintomas e das variadas formas de resposta ao tratamento medicamentoso apresentado (MOORE et al., 2010). O controle das limitações clínicas avaliadas em relação às quatro últimas semanas compõe o primeiro passo para classificação. Nessa fase são avaliados os sintomas, a necessidade de medicação de alívio, a limitação de atividades físicas e a intensidade da limitação ao fluxo aéreo. A prevenção de riscos futuros compreende a segunda etapa e inclui a redução da instabilidade da asma, suas exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento (SBPT, 2012).

Com base nesses parâmetros e respaldados pelas *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma* do ano de 2012 essa patologia pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada, conforme demonstrado no Quadro 01.

**Quadro 1** - Classificação quanto aos níveis de controle da asma (*Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012*).

<b>Avaliação do Controle Clínico da Asma</b>				
<b>Parâmetros</b>	<b>Asma controlada</b>	<b>Asma parcialmente controlada</b>	<b>Asma não controlada</b>	<b>não controlada</b>
	Todos os parâmetros abaixo	Um ou dois parâmetros abaixo	Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada	
<b>Sintomas Diurnos</b>	Nenhum ou $\leq 2$ por semana	Três ou mais por semana		
<b>Limitação da Atividade</b>	Nenhuma	Qualquer		
<b>Sintomas/Despertares Noturnos</b>	Nenhum	Qualquer		
<b>Necessidade de Medicação de Alívio</b>	Nenhuma ou $\leq 2$ por semana	Três ou mais por semana		
<b>Função Pulmonar (PFE ou VEF<sub>1</sub>)</b>	Normal	< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)		
<b>Avaliação dos Riscos Futuros</b> (Exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)				

\*PFE = Pico de fluxo expiratório, \*\*VEF<sub>1</sub>= Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: GINA. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012*.

Ressalta-se que a asma pode permanecer não controlada mesmo em pacientes com prescrição da terapia regular. A incidência do controle da asma, na prática clínica, é consideravelmente menor do que os níveis relatados em muitos ensaios clínicos randomizados (PRICE et al., 2014). Dados do *Recognise Asthma and Link Symptoms and Experience* (REALISE), conduzido em 11 países europeus, com aplicação de um questionário para 8.000 indivíduos que usam redes sociais, indicaram que apenas um quinto dos entrevistados apresentaram asma controlada, quando avaliados mediante os parâmetros preconizados pelo GINA. A incidência de sintomas e exacerbações agudas foi elevada. Quase metade dos entrevistados relataram que haviam utilizado esteroides via oral para controle no último ano e cerca de um quinto tinham procurado serviço de emergência. Concluiu-se, ainda, que a maioria dos entrevistados não reconhecem os sintomas como indicadores do fraco controle da asma (PRICE et al., 2014; DEMOLY et al., 2012).

Entre os fatores clínicos importantes citados na literatura para o não controle da asma estão as características genéticas, o tipo de asma e as comorbidades associadas, além de fatores ambientais. Adicionalmente, o fator educacional tem sido apontado como um determinante importante do nível de controle da asma (HORNE et al., 2007).

### 2.3 FATORES DE RISCO COMUNS ASSOCIADOS À PERIODONTITE E À ASMA

Com o avançar das pesquisas em epidemiologia, uma ênfase maior tem sido dada aos aspectos econômicos, sociais e ambientais para o entendimento da prevalência de doenças crônicas, a exemplo da periodontite e da asma. A periodontite favorece o aumento do edentulismo na população, contribuindo para o agravamento de aspectos relacionados à saúde e ao bem-estar dos indivíduos (WENNSTRÖM et al., 2013). A asma tem alta morbidade e representa a terceira causa de internação entre adultos no Brasil, despontando como a segunda causa de hospitalizações em outros países (BRANDÃO et al., 2009). Tanto a progressão quanto a gravidade dessas enfermidades podem ser determinadas, entre diversos fatores, pelo aumento da idade (AKINBAMI et al., 2012; GROSSI et al., 1995), condições socioeconômicas ou educacionais desfavoráveis (DAWOODI et al., 2013; OLIVER et al., 1991), presença de doenças sistêmicas (CARLSSON et al., 2013; EMRICH et al., 1991) e pelo hábito de fumar (CHALMERS et al., 2002; JETTE et al., 1993; BERGSTROM et al., 2000).

### 2.3.1 Idade, Sexo, Condições Socioeconômicas e Nível de Escolaridade

Estudos epidemiológicos têm relacionado a maior prevalência de periodontite em países menos desenvolvidos, comparados a países com maior desenvolvimento socioeconômico. Tal aspecto é justificado pela ideia de que as condições sociais da população são determinantes para seu *status* de saúde (BRASIL, 2006). Indivíduos com maior grau de escolaridade e maior poder aquisitivo exibem condições mais favoráveis para estabelecimento de hábitos que colaboram para uma melhor condição de saúde bucal.

A análise da relação entre condição socioeconômica, fatores culturais e periodontite tem sua importância no desenvolvimento de políticas públicas voltadas para melhoria da condição de saúde bucal da população. O fato de a gravidade da periodontite aumentar com o avanço da idade enfatiza que essa doença é essencialmente progressiva. Conseqüentemente, a alta incidência da doença na população adulta reflete o longo período de tempo em que os fatores locais têm contribuído para a degradação dos tecidos periodontais (ARMITAGE, 2000).

Em um estudo que objetivou determinar a prevalência de periodontite em adultos brasileiros com a identificação de determinantes sociais de saúde e doença, foram avaliados 743 indivíduos da região sudeste brasileira, com faixa etária de 35 a 49 anos. Nesse estudo, identificou-se que o grupo de indivíduos com bolsas  $\geq 4$ mm (11,3% da população estudada) exibia maior faixa etária (44 a 49 anos), nível inferior de escolaridade, menor renda e acesso a serviços de saúde, quando comparados ao grupo de indivíduos saudáveis periodontalmente (36,5%) ou com gengivite (2,0%) (BONFIM et al., 2014). Em Florianópolis, por exemplo, no ano de 1999, foram encontradas elevadas prevalências de biofilme e sangramento gengival em jovens de 18 anos de idade que apresentaram as piores condições socioeconômicas (GESSER et al., 2001).

Fatores socioeconômicos, higiene bucal inadequada e idade elevada foram associados positivamente com a presença de periodontite em uma população rural do estado da Bahia, onde foram avaliados 174 indivíduos. A prevalência de periodontite foi de 24,2%. Ser homem, ter mais de 30 anos de idade e residir em casa com mais de uma pessoa por cômodo foram os fatores associados positivamente com a presença da doença (MACEDO et al., 2006).

Outro estudo buscou descrever as condições de saúde bucal e presença de dentes remanescentes de mulheres entre 38 e 50 anos, com diferentes *status* socioeconômicos, por um período de 36 anos. Para tanto, em quatro ocasiões distintas 1968-1969 (n = 746), 1980-1981 (n = 532), 1992-1993 (n = 165) e 2004/05 (n = 500), mulheres foram avaliadas quanto à condição de saúde bucal e responderam a um inquérito sobre suas condições sociais e econômicas (estado-civil, nível de escolaridade, classe social e renda). O número de dentes foi

determinado por radiografias panorâmicas. Observou-se como resultado que o número de dentes presentes na cavidade bucal de mulheres tem aumentado significativamente, assim como a escolaridade entre as avaliadas, porém com uma diminuição do número de casadas, com o passar do tempo. Além disso, menos unidades dentárias foram encontradas em mulheres em condições sociais inferiores e na faixa etária maior que 50 anos, independentemente do ano do exame. No entanto, as análises multivariadas mostraram que o risco de edentulismo ou de menor número de dentes presentes foi significativamente maior para mulheres com menor renda, solteiras, independentemente da idade (WENNSTRÖM et al., 2013).

Um estudo realizado em uma população de 218 homens e 428 mulheres no Japão avaliou as diferenças quanto à presença de dentes, considerando-se as diferenças de gênero e idade. Em 26,7% dos homens e 36,2% das mulheres estavam ausentes os primeiros molares mandibulares na faixa etária de 40 anos. Já na faixa etária de 60 anos, o percentual aumentou nos homens para 35,3% e diminuiu nas mulheres para 29,8%. Os resultados sugerem a necessidade de maior atenção aos cuidados de saúde bucal, como o risco de perda de dentes, principalmente para o grupo de mulheres de meia idade (YOSHINO et al., 2015).

Com relação à asma, a morbidade da doença está diretamente relacionada ao seu nível de controle e idade, com necessidade de maior compreensão entre as características apresentadas em cada faixa etária, para que estratégias de prevenção das exacerbações sejam realizadas. Foram examinadas as diferenças nas características de 204 pacientes internados com exacerbação da asma grave entre os diferentes grupos etários. No grupo de adultos jovens (15 a 34 anos) foi identificada maior porcentagem de visitas regulares ao médico e incidência de fumantes, com prevalência de 25,9% dos indivíduos que fazem uso contínuo de corticosteroides inalatórios. No grupo de média idade (34 a 64 anos), a porcentagem de indivíduos que fazem uso contínuo dessa medicação foi de 60,2%. No grupo de idade avançada (acima de 64 anos) foi evidenciada maior porcentagem de pacientes com hipertensão, doença cardíaca, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica. Entretanto, esse grupo demonstrou maior aderência (77,4%) ao tratamento e frequência de uso de corticosteroides inalatórios. Os autores concluem que as exacerbações da asma possuem características dependentes da faixa etária avaliada (SEKIYA et al., 2013).

Fatores socioeconômicos estão associados com o aumento da morbidade da asma. Em um estudo realizado com 200 pacientes adultos portadores de asma e com 400 sem a doença foi observada a maior prevalência da doença em famílias com histórico de asma e de alto poder socioeconômico (88,2%), quando comparada aos indivíduos da alta classe média (79,5%), baixa classe média (60,0%) e a classe menos favorecida (34,0%) (DAVOODI et al., 2013). Contrariamente, outro estudo feito com 2.125 indivíduos asmáticos (57,5% mulheres) e com

média de idade de 48 anos foi observado que os indivíduos os quais exibiam pior controle da asma pertenciam à maior faixa etária e possuíam menor nível educacional e de renda, sendo tais fatores considerados de grande importância para determinação da qualidade de vida do indivíduo com essa patologia (GONZALEZ-BARCALA et al., 2012).

### 2.3.2 Tabagismo

Estima-se que aproximadamente 30% da população americana adulta é composta por fumantes ativos e que 23,3% pertencem ao grupo de ex-fumantes. A prevalência de fumantes é maior em indivíduos do sexo masculino e com faixa etária maior que 34 anos de idade (JOHNSON; HILL, 2004). Já se tornou bem evidente a influência do hábito de fumar no estabelecimento, progressão e gravidade da periodontite (PAPAPANOU, 1996; PAPAPANOU, 1998).

Um levantamento sobre a relação entre o fumo de cigarro e periodontite foi realizado com mais de 12.000 indivíduos maiores de 18 anos de idade, como parte integrante do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). Em média, fumantes tiveram quatro vezes mais possibilidade de ter periodontite do que uma pessoa que nunca fumou, ajustando os parâmetros comparativos para idade, sexo, gênero, raça e condição socioeconômica. Ex-fumantes têm 1,68 vez mais possibilidade de ter periodontite, quando comparados a pessoas que nunca fumaram (TOMAR; ASMA, 2000).

Estudos observacionais constataram que em pacientes fumantes há um maior acúmulo de biofilme, cálculo subgengival e menor cuidado nos aspectos de higiene bucal. Ademais, fumantes ativos têm maior probabilidade de serem infectados por bactérias periodontais patogênicas, se comparados a ex-fumantes e indivíduos que nunca fumaram. O número dessas bactérias aumenta de acordo com o número de cigarros fumados por dia (HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2001).

Em indivíduos fumantes são encontrados altos níveis de TNF- $\alpha$  no fluido do sulco gengival, comparado aos não fumantes. A atividade da elastase, neutrofilia, os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e de metaloproteinase da matriz 8 (MMP-8) também encontram-se aumentadas nos fumantes. Desse modo, o fumo pode favorecer a microbiota subgengival patogênica, diminuir a imunidade específica contra os organismos periodontais e também agravar a cascata inflamatória, em resposta à infecção crônica, levando a uma maior gravidade da periodontite (ROSE et al., 2007).

Em uma pesquisa que objetivou investigar as mudanças no hábito de fumar e seus efeitos no VEF<sub>1</sub> em 1.045 pacientes com asma, comparados a 9.092 pacientes sem essa doença,

observou-se que o tabagismo foi menos frequente entre os indivíduos com asma do que no resto da população (26% vs 31%;  $p < 0,001$ ). Entretanto, nesse estudo os autores constataram que dentre os pacientes com diagnóstico de asma, aqueles que tinham hábito de fumar no passado exibiam maior número de sintomas (score 2.8) e maior porcentagem de episódios de hiper-reatividade brônquica (63.6%) quando comparados com os fumantes atuais (score 2.24 e 53.6%) com significância estatística (CERVERI et al., 2012).

Outros achados demonstraram que nos pacientes com asma leve o hábito de fumar cigarro possui capacidade a curto prazo de diminuir significativamente a eficácia da terapia com corticoide inalatório. Vê-se que, mesmo entre pacientes com hábito de fumar no passado, quando comparados a indivíduos com asma que nunca fumaram, a capacidade de controle dos sintomas da asma por terapia medicamentosa é diminuída (CHALMERS et al., 2002). Indivíduos que fumaram no passado, e que possuem limitações crônicas do fluxo aéreo, exibem graus consideráveis de inflamação sistêmica. Isso sugere que, mesmo cessando o tabagismo, não há completa eliminação da inflamação, não sendo, portanto, o hábito de fumar o único fator determinante da presença de inflamação sistêmica (DAM et al., 2010).

No entanto, assim como no estudo mencionado, o tabagismo autodeclarado é usado frequentemente para estimar a prevalência dessa condição e que pode levar a taxas de tabagismo real subestimadas. Nessa seara, um estudo teve por objetivo avaliar a diferença entre o tabagismo autodeclarado e o tabagismo determinado pelo uso de medidas objetivas em um ambulatório, cuja participação foi de 144 indivíduos (51 pacientes com asma, 53 pacientes com DPOC, 20 fumantes e 20 não fumantes). O tabagismo foi determinado por meio de autorrelato em entrevistas e medição de monóxido de carbono no ar exalado (COex) e de cotinina urinária. Como resultado, todos os pacientes com asma e DPOC declararam não ser fumantes. Nos pacientes com asma, a mediana de concentração de cotinina urinária foi de 47 ng/ml (variação, 5-2.735 ppm), enquanto que a mediana de COex foi de 5,0 ppm (variação, 2-45 ppm), respectivamente ( $p < 0,05$ ). Em 40 (38%) dos pacientes com asma ou DPOC ( $n = 104$ ) houve discordâncias entre o tabagismo autodeclarado e a concentração de cotinina urinária ( $> 200$  ng/mL). Em 48 (46%) desses 104 pacientes o não tabagismo autodeclarado foi refutado por um nível de COex  $> 6$  ppm, considerado indicativo de fumo atual. Em 30 (29%) dos pacientes com asma ou DPOC, a concentração de cotinina urinária e o nível de COex contradisseram o autorrelato desses como não fumantes. Assim exposto, esses achados sugerem que altas proporções de pacientes fumantes com doenças respiratórias declaram ser não fumantes (STELMACH et al., 2015).



### 2.3.3 Doenças e Condições Sistêmicas

Diversas doenças e condições sistêmicas têm sido apresentadas em estudos epidemiológicos como possíveis fatores modificadores da prevalência e gravidade da periodontite. Entre elas, e em destaque de importância para o presente estudo, estão diabetes, hipertensão, osteoporose e obesidade.

Já está mais do que estabelecido o aumento do risco de infecção periodontal entre portadores de Diabetes Mellitus. O diabetes é considerado uma das principais doenças crônicas que afetam o homem moderno, e sua importância nas últimas décadas vem crescendo, em decorrência de vários fatores, a saber: maiores taxas de urbanização, industrialização, sedentarismo, obesidade, aumento da esperança de vida e maior sobrevivência dos diabéticos (TOMITA et al., 2002).

Estudos epidemiológicos demonstram que a periodontite é mais severa e prevalente em pacientes com Diabetes Tipo 1 e 2 (TAYLOR et al., 2008). Em contrapartida, resultados obtidos do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) sugeriram que adultos não diabéticos com periodontite desenvolveram Diabetes Tipo 2 em uma frequência maior que aqueles que não possuíam infecção periodontal (DEMMER et al., 2008). O tratamento da periodontite tem mostrado melhora no controle glicêmico, principalmente em pacientes com hemoglobina glicada elevada (DARRÉ et al., 2008; FRIEDEWALD et al., 2009).

Mais recentemente dados sobre prevalência de hipertensão arterial na população com periodontite estão sendo avaliados. A periodontite tem sido associada ao maior risco de doenças cardiovasculares. Tal evidência é sugerida pela condição inflamatória crônica proporcionada pela doença bucal e pela resposta do hospedeiro. A hipertensão aumenta o risco de vários eventos cardiovasculares adversos, tais como aterosclerose, acidente vascular cerebral e doenças coronarianas (ZAMIRIAN et al., 2014). A disfunção endotelial e o estresse oxidativo têm sido apontados como os principais mecanismos envolvidos na patogênese da hipertensão. Além disso, periodontite e hipertensão arterial compartilham dos mesmos fatores de risco: tabagismo, estresse, idade avançada e fatores socioeconômicos (LEONG et al., 2014).

Embora os dados epidemiológicos ainda não possam proporcionar elementos suficientes para afirmar uma relação causal entre essas duas doenças, os pesquisadores identificaram a inflamação crônica como um elo independente da periodontite no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular em alguns indivíduos. Nesser et al. (2010), em um estudo de corte-seccional com 1208 indivíduos, concluíram que, entre os indivíduos com periodontite, há um aumento da prevalência da hipertensão. Morita et al.

(2010), em uma coorte prospectiva realizada numa população de 1023 indivíduos no Japão, observaram que indivíduos com bolsas periodontais (profundidade de sondagem maior que 4 mm) possuem 1,5 vezes mais chances de desenvolver hipertensão, quando comparados aos indivíduos sem essa doença bucal, mesmo após ajuste para idade, sexo, tabagismo, prática regular de atividade física e índice de massa corporal. Em 2011, Vidal et al. avaliaram a presença da periodontite quanto a sua gravidade e extensão em um estudo tipo caso-controle envolvendo 137 indivíduos. Os resultados encontrados mostraram que pacientes com hipertensão têm 4,4 vezes mais chances de apresentar periodontite crônica grave e 2,18 vezes maiores chances de desenvolver a forma generalizada da doença, quando comparados aos indivíduos não hipertensos, em uma amostra ajustada para sexo, raça, diabetes, uso de álcool e tabagismo.

A possível correlação entre a osteoporose e a perda óssea bucal foi descrita inicialmente em 1960 (HILDEBOL et al., 1997). Após décadas de pesquisas tentando esclarecer a relação entre a osteoporose e as doenças bucais, sabe-se que a etiologia da osteoporose pós-menopausal e a periodontite apresenta diferenças, e que a perda óssea ocorre nas duas doenças as quais compartilham várias características (LUO et al., 2014). Como os receptores de estrógenos são expressos em células ósseas e imunes, foi levantada a hipótese de que a deficiência de estrogênio pode influenciar na remodelação óssea em sítios com processos inflamatórios, tendo em vista que as células do ligamento periodontal expressam receptores específicos para estrogênios (PASSOS et al., 2010). Em um estudo do tipo caso-controle com 139 mulheres pós-menopausadas (48 com periodontite e 91 sem periodontite) foi encontrada associação positiva entre essas doenças, com significância estatística ( $OR_{\text{nãoajustada}} = 2,58; IC=95\%, 1,01 \text{ a } 6,82$ ). Quando os resultados encontrados foram ajustados para hábito de fumar e idade, a força da associação aumentou para 7,05 e o estudo concluiu que mulheres pós-menopausadas com osteoporose têm maiores chances de desenvolver periodontite, se comparadas às mulheres sem osteoporose (GOMES-FILHO et al., 2007).

A osteoporose também tem sido associada à presença da asma na população, mesmo não estando ainda inteiramente claros os mecanismos que levam a tal associação. Sabe-se, contudo, que o aumento dos níveis de inflamação sistêmica pode ser o mecanismo potencial que explica a forma como a asma pode afetar o tecido ósseo. Indivíduos com limitações respiratórias crônicas exibem níveis mais altos de proteína C-reativa, fibrinogênio, leucócitos e TNF- $\alpha$  (CROOK et al., 2000). Outros mecanismos potenciais para o surgimento da redução da densidade mineral óssea seriam a redução do pH arterial e o aumento do nível de dióxido de carbono arterial circulante, correlacionados à presença de ostopenia. Além desse fator, a terapia

de reposição hormonal e o aumento da circulação de estrogênio tiveram um efeito protetor sobre a função pulmonar em mulheres pré e pós-menopausadas (CARLSON et al., 2001).

A relação obesidade e periodontite também tem sido alvo de investigações cuja associação pode estar relacionada às alterações metabólicas oriundas do aumento do índice de massa corporal e sua influência na imunidade do indivíduo. O aumento dos níveis de lipídios e de glicose podem estar associados à periodontite, contribuir para uma resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro, com alterações da função de neutrófilos e inibição da produção de fatores de crescimento pelos macrófagos, reduzindo a capacidade de reparo dos tecidos. Portanto, é plausível sugerir que indivíduos obesos poderiam apresentar maior chance de destruição tecidual (HAGH et al., 2014; MOURA-GREC et al., 2014).

Em um estudo com 24 pacientes obesos e 24 pacientes não obesos, todos com periodontite crônica foram submetidos a tratamento periodontal que consistia em raspagem e alisamento radicular. Parâmetros clínicos foram avaliados 3 e 6 meses após a terapia. Níveis de leptina e adiponectina foram medidos no soro de todos os pacientes nos três momentos. Como resultado, foi observado que em ambos os grupos houve melhora dos parâmetros clínicos após 3 e 6 meses. Entretanto, os pacientes sem obesidade apresentaram menor profundidade de sondagem após 6 meses. Os níveis séricos de leptina foram maiores em pacientes obesos nos três momentos da análise ( $P < 0,05$ ). Não foram observadas alterações nos níveis séricos de leptina e adiponectina em grupos com e sem obesidade após a terapia ( $P > 0,05$ ) (GONÇALVES et al., 2015).

O bom controle da asma está mais relacionado a pacientes sem obesidade. Em um estudo que teve como objetivo explorar longitudinalmente a mudança de peso em uma amostra populacional, ao longo de 5 anos, avaliou-se o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada, bem como os incidentes de asma. Mudanças longitudinais de peso, Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura e percentual de gordura medido por bioimpedância foram analisadas com relação ao VEF<sub>1</sub> e CVF, incidência de asma e chiado no peito. Foi avaliado um total de 2.308 indivíduos, constatando-se que o ganho de adiposidade estava associado à diminuição da função pulmonar, enquanto que a perda de peso foi associada a melhores índices dessa função, porém com resultados dependentes do sexo. Tal efeito foi significativamente maior nos homens do que nas mulheres e aumentou com a adiposidade pré-existente (FENGER et al., 2014).

Em outro estudo investigou-se a relação entre IMC e a resposta ao tratamento para asma por meio da avaliação de VEF<sub>1</sub>, CVF e fluxo respiratório forçado em um total de 293 indivíduos de ambos os sexos e acima de 18 anos de idade. Os grupos foram divididos entre não obesos (IMC < 25, N=107) e sobrepeso e obesidade (IMC ≥ 25, N=186). A análise entre os

grupos demonstrou diferenças não significativas no VEF<sub>1</sub> basal ( $1,62 \pm 0,56$  vs.  $1,63 \pm 0,56$ ;  $P = 0,89$ ); CVF ( $2,58 \pm 0,73$  vs.  $2,47 \pm 0,82$ ,  $P = 0,25$ ). Em comparação com indivíduos não obesos com asma, indivíduos com sobrepeso/obesidade e com asma responderam ao tratamento de forma menos eficiente. Variações percentuais do VEF<sub>1</sub> e CVF em não obesos *versus* pacientes obesos/sobrepeso foram os seguintes:  $79,57 \pm 55,14\%$  vs.  $62,13 \pm 41,72\%$ ,  $P = 0,005$ ;  $47,71 \pm 33,76\%$  vs.  $39,93 \pm 28,30\%$ ,  $P = 0,036$  (RAZI et al., 2014).

#### 2.4 PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A ASMA.

Um dos critérios para determinação de um fator de risco é a existência de uma plausibilidade biológica, à luz do conhecimento atual, que dê sentido à associação estudada. Em 1891 W. Miller publicou sua teoria sobre infecção focal, indicando que microrganismos e/ou seus produtos possuem a capacidade de se difundir sistemicamente (MILLER, 1891). Subsequentemente, F. Billings especulou que infecções dentárias e nas tonsilas podiam ser consideradas como responsáveis por quadros infecciosos focais, como artrites, reumatismos, nefrites, endocardites e outras doenças. Essas propostas iniciais difundiram o conceito de que microrganismos presentes no biofilme dentário e seus produtos, por meio da corrente sanguínea, podem resultar em diversas condições degenerativas. Dessa forma, a correlação entre infecção periodontal e doenças sistêmicas vem encontrando plausibilidade biológica em inúmeros estudos realizados, tanto em animais quanto em humanos (OFFENBACHER, 1996).

A destruição tecidual encontrada na periodontite resulta, em sua maior parte, das ações do sistema imunológico e dos mecanismos efetores relacionados. Os microrganismos, especialmente as bactérias do biofilme, produzem enzimas e outros fatores que podem causar diretamente a degradação tecidual, porém a progressão e a gravidade da destruição são causadas, em sua maioria, pela resposta imune do hospedeiro às bactérias. Os produtos microbianos ativam os monócitos/macrófagos para produzir substâncias vasoativas, como a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), interferon (IFN), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL), com destaque para a atuação das IL-1, IL-6, IL-10, IL-11. Essas citocinas induzem a síntese de metabólitos que estimulam macrófagos e osteoclastos a liberar hidrolases e colagenases os quais são responsáveis pela perda de colágeno e osso (ROSE et al., 2007), bem como das metaloproteinases da matriz.

As metaloproteinases da matriz (MMPs) constituem-se de um grupo de enzimas (endopeptidases) responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular (MEC) e das membranas basais. Podem ser classificadas em: colagenases, estromelisinases, matrilisinases,

metaloproteinases tipo-membrana, gelatinases, entre outras (YOON et al., 2003). As MMPs são as principais responsáveis pela quebra do colágeno durante a destruição tecidual periodontal. Fibroblastos gengivais, queratinócitos, macrófagos residentes e leucócitos polimorfonucleares são capazes de expressar MMPs -1, -2, -3, -8, -9, citocinas inflamatórias e fatores de crescimento que regulam a transcrição das MMPs. Altos níveis de MMPs nos tecidos periodontais provocam um desequilíbrio entre produção e degradação do colágeno, causando perda de inserção dentária. Pacientes com periodontite apresentaram níveis significativamente maiores de MMP-2 e MMP-9 que indivíduos saudáveis, com decréscimo da quantidade de gelatinases após o tratamento periodontal (NAVARRO et al., 2006).

No que diz respeito à asma, a inflamação brônquica constitui-se de um dos seus mais importantes fatores patogênicos. É resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas que causam lesão e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autônomo e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea (HOLGATE, 2000).

Várias MMPs têm sido implicadas no processo de remodelamento brônquico na asma, principalmente as MMP-1, MMP-9 e MMP-12 presentes também em resposta à infecção periodontal. A MMP-9, da família das gelatinases, é capaz de degradar elastina, fibronectina e colágenos I, II, III e IV. A MMP-1 da família das collagenases intersticiais, a qual degrada colágenos I, II, III, VII, VIII e X e gelatina, é pró-MMP-9 e moduladora do Fator de Crescimento Insulínico (FCI). Já a MMP-12 é capaz de degradar elastina e influenciar no recrutamento de células inflamatórias (GUEDERS et al., 2006).

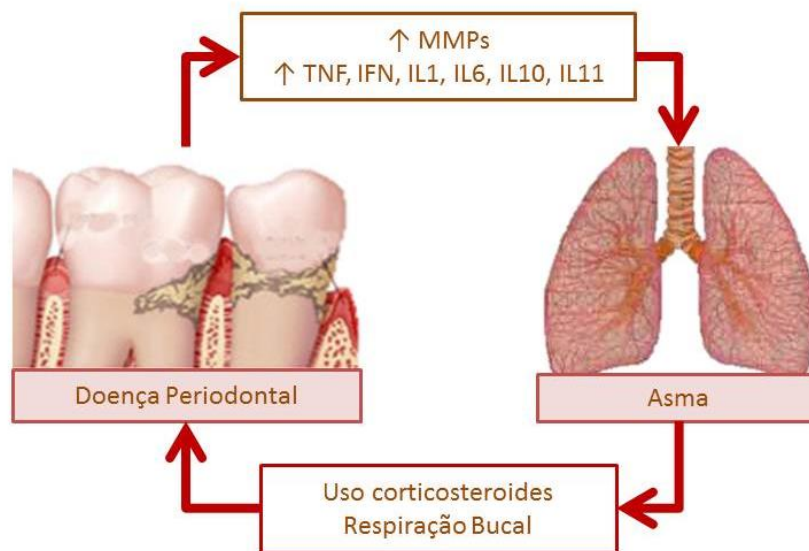
Desse modo, as MMPs podem ser um meio para tentar explicar a plausibilidade biológica da possível associação entre a presença de periodontite e asma grave. A presença de níveis aumentados de MMPs, devido à infecção periodontal em portadores de asma, poderia contribuir para o aumento da capacidade de clivagem de proteínas estruturais, como fibras colágenas e elásticas no tecido respiratório, culminando com o remodelamento brônquico, exacerbação dos sintomas e aumento da morbidade da doença.

Outra questão que deve ser considerada na grande maioria dos indivíduos com asma é a presença da respiração bucal. Esta pode surgir nos quadros tanto parciais quanto totais de obstrução nasal e/ou por necessidade de obtenção de um maior volume inspiratório nos momentos de exacerbação dos sintomas da asma (HAYTAC; OS, 2007). A literatura sobre o tema faz referência a um maior grau de inflamação gengival e tendência ao maior acúmulo de placa bacteriana entre os respiradores bucais. A gengivite do respirador bucal apresenta características clínicas bem definidas, com aumento de volume tecidual nas unidades dentárias

anteriores superiores, presença de coloração avermelhada, alteração de textura superficial e tendência ao sangramento (NASCIMENTO FILHO et al., 2003). O respirador bucal apresenta desidratação da gengiva exposta, que, juntamente com a falta de fricção do lábio superior, ocasiona a formação de biofilme, diminuindo a resistência tecidual, sendo que a gravidade da inflamação depende da composição da microbiota local (STENSSON et al., 2011).

A Figura 01 ilustra o diagrama do modelo de plausibilidade biológica da associação entre periodontite e asma.

**Figura 01** – Diagrama do modelo da plausibilidade biológica da associação entre Periodontite e Asma



Fonte: Os autores

#### 2.4.1 Estudos que relacionam as Doenças Periodontais à Asma

Atualmente poucos são os estudos que relacionam asma e doenças periodontais. A maioria das pesquisas existentes que enfatizam a condição bucal dos pacientes com asma restringe-se à análise das alterações que surgem como consequência do tratamento proposto, e em sua maioria direcionada à população infantil. A presença de respiração bucal e o uso crônico de corticosteroides são as principais observações realizadas, quando se referem aos objetivos dos estudos publicados (HYPPA et al., 1984; McDERRA et al., 1998; SHASHIKIRAN et al., 2007).

O principal objetivo do tratamento da asma é o controle dos sintomas, alcançado geralmente com o uso de corticosteroides, seja de forma inalatória, seja pelo uso oral ou ainda

por meio dessa combinação. Os esteroides são medicamentos de escolha, principalmente na forma inalada, para o tratamento da asma persistente, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e à liberação direta no local da ação. Entretanto, sistemicamente os esteroides, além de bloquearem a resposta inflamatória, deprimem o sistema imunológico, reduzindo a capacidade de defesa de alguns tipos de células sanguíneas, aumentando assim no indivíduo a suscetibilidade à infecção por alguns patógenos (SANTOS et al., 2007).

Em asmáticos graves, o controle dos sintomas pode ser obtido com doses elevadas de corticoides inalados isoladamente ou combinados a beta agonistas de longa ação. Um subgrupo de pacientes necessita ainda de doses suplementares de corticosteroides orais para o controle da doença (GINA, 2012). Os corticosteroides podem contribuir para reabsorção óssea, por atuarem diretamente no osteoblasto, diminuindo a formação óssea. Além disso, atuam diminuindo a absorção intestinal de cálcio e aumentam sua excreção renal, promovendo assim um hiperparatireoidismo secundário, que resulta em maior reabsorção óssea. Em adultos, o uso de doses acima de 5 a 7,5 mg/dia por tempo superior de 3 a 6 meses é considerado indutor de osteoporose (CAMPOS et al., 2003).

O efeito deletério dos corticosteroides sobre a massa óssea é mais intenso nos primeiros 6 meses de uso e, dessa forma, pode contribuir para indução da destruição periodontal. A atuação dessa classe de fármacos no tecido periodontal pode ser explicada pela sua influência nas células epiteliais, linfócitos e mastócitos, diminuição da síntese de colágeno, prejuízo no metabolismo ósseo, além de redução dos linfócitos T ativados e influxo de fagócitos (SANTOS et al., 2007). Outro fator a ser considerado é que o uso regular de doses convencionais de corticosteroides inalados por pacientes com asma pode suprimir a função adrenal e diminuir a densidade mineral óssea. A perda óssea sistêmica causada por essa droga, especialmente em usuários de altas doses por longos períodos de tempo, pode exercer um importante papel no desenvolvimento e progressão da periodontite (SOLEDADE MARQUES; SOUZA-MACHADO, 2010).

Por outro lado, o conhecimento atual sobre a resposta imune às bactérias orais e sobre a patogênese imunológica das doenças periodontais vem sugerindo mecanismos biologicamente plausíveis pelos quais patógenos orais podem influenciar o risco de doença alérgica. Em pacientes asmáticos, o aumento da concentração de IgE no tecido gengival já foi observado em pesquisas anteriores, entretanto, até o presente momento não há comprovações de sua participação no estabelecimento da destruição periodontal. Essa mesma concentração aumentada pode ser vista nos estados de inflamação gengival mais grave em pacientes não asmáticos, embora os mecanismos de defesa imunológica não se mostrem alterados (THOMAS et al., 2010). Assim, as reações de hipersensibilidade da asma poderão estar relacionadas com

o processo de desenvolvimento da doença periodontal, de modo que os níveis de IgE encontram-se elevados no tecido gengival de um portador de periodontite. (SHASHIKIRAN et al., 2007).

Apesar do conhecimento das possíveis interações entre a infecção periodontal e a asma, são escassos os estudos que buscam esclarecer os mecanismos pelos quais a periodontite poderia interferir no agravamento das crises respiratórias. Ademais, poucos estudos de caráter epidemiológico (Quadro 2) têm buscado demonstrar a associação existente entre as duas doenças, configurando-se a necessidade de novas investigações.

Em 1998 um estudo objetivou comparar a condição de saúde bucal entre dois grupos distintos: um Grupo Caso composto por 33 indivíduos adultos com diagnóstico de asma e um Grupo Controle com 33 indivíduos adultos não asmáticos. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à condição periodontal. Utilizando-se o índice periodontal comunitário (IPC), a média de presença de periodontite foi de 52,5% nos indivíduos com asma contra 37,1% dos indivíduos sem asma (IC=95%,  $p=0,05$ ). (LAURIKAINEN e KUUSISTO, 1998).

Em contrapartida, um estudo de caso controle composto por 50 pacientes asmáticos e outros 50 do Grupo Controle de não asmáticos avaliou a associação entre ocorrência da periodontite e asma. Os indivíduos foram estudados em relação ao índice de placa (IP), índice gengival (IG), sangramento papilar (SP), índice de doença periodontal (IDP) e índice de cálculo (IC). Entre os parâmetros clínicos avaliados, o IP foi mais alto no Grupo Caso, sendo estatisticamente significativo ( $P<0,01$ ) quando comparado ao controle. Do mesmo modo, o IDP foi maior no Grupo Caso ( $P<0,01$ ). Os autores concluíram que os achados suportam a possível relação entre asma e doença periodontal (YAGHOBEE et al., 2007).

Do mesmo modo, outro estudo de caso controle avaliou a presença de cárie dental e condição gengival de 40 adolescentes com idade entre 12 e 16 anos. O Grupo Caso foi composto por 20 adolescentes portadores de asma crônica e o Grupo Controle composto por outros 20 sistemicamente saudáveis. Dados sobre dieta e hábitos de higiene bucal, além de contagem de *Streptococcus mutans* e lactobacilos presentes na saliva, bem como o fluxo salivar, foram avaliados em ambos os grupos. Para o diagnóstico de cárie foram utilizados tanto o exame clínico quanto as tomadas radiográficas interproximais de regiões de pré-molares e molares de todos os participantes. Quanto à condição periodontal, foram avaliados o índice de placa, juntamente com análise de seu pH, e o sangramento gengival induzido por sonda periodontal. Como resultado, os autores demonstraram que, no grupo com asma, o fluxo salivar é menor quando comparado aos pacientes sistemicamente saudáveis ( $p<0,05$ ). A média de dentes cariados no Grupo Caso foi de  $4,9 \pm 5,5$ , enquanto que no Grupo Controle a média foi de  $1,4 \pm 2,3$  ( $p<0,01$ ).



Somente um adolescente no grupo de asma estava livre de cárie, enquanto que no Grupo Controle esse número foi de 13 indivíduos. No que diz respeito ao pH da placa bacteriana, adolescentes com asma apresentaram um valor menor, quando comparado ao Grupo Controle ( $p < 0,01$ ). Com relação aos parâmetros gengivais, os adolescentes asmáticos apresentaram maior número de sítios, exibindo sangramento gengival ( $p < 0,01$ ) (STENSON et al., 2010).

Esses mesmos autores, analisando o grupo de 40 adultos jovens (20 asmáticos e 20 sistemicamente saudáveis) com idades entre 18 e 24 anos, avaliaram quanto ao índice de secreção salivar, pH da placa bacteriana, análise do fluido crevicular gengival, índice de placa e presença de bolsa periodontal. Foram diagnosticados com periodontite os sítios que exibiram profundidade de sondagem maior que 4 mm e presença de placa nesse mesmo sítio. Os resultados indicaram que os adultos jovens com asma têm uma maior prevalência de cáries e inflamação gengival, quando comparados ao Grupo Controle, associado ao fato de também exibirem um menor fluxo de secreção salivar e o pH da placa bacteriana mais elevado (STENSON et al., 2010).

Outro estudo composto por 80 indivíduos asmáticos avaliou o índice de placa e condição de saúde gengival, em comparação com outros 80 indivíduos não asmáticos. Os mesmos parâmetros foram avaliados em ambos os grupos e pareados para idade, sexo e nível socioeconômico. Como resultados, os autores destacaram o aumento significativo de placa e sangramento gengival entre os pacientes portadores de asma, em comparação ao Grupo Controle, destacando-se a necessidade de educação para saúde bucal entre os indivíduos com asma (MEHTA et al., 2009).

A influência da doença periodontal sobre doenças respiratórias foi analisada em outro trabalho que buscou investigar a associação entre a presença de periodontite e alergias respiratórias, como rinite (326 indivíduos), alergia a poeira e ácaros (111 indivíduos) e asma (114 indivíduos). Utilizando a base de dados do *Study of Health in Pomerania* (SHIP), um total de 2.837 indivíduos com idades entre 20 e 59 anos foi incluído na análise. Como portadores de periodontite, foram considerados indivíduos que apresentassem perda de inserção clínica acima de 8% dos sítios avaliados. A *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% foram calculados, usando-se a Regressão Logística. Dessa forma, após ajustes de confundidores, foi encontrada relação inversa entre periodontite e rinite, bem como entre periodontite e alergia a poeira e ácaros. Entretanto, em relação à asma foi observada uma associação entre a presença dessa doença e piores condições periodontais (FRIEDRICH et al., 2006).

Relacionado ao uso crônico de medicações anti-inflamatórias e antibióticas para controle da asma, uma pesquisa conduzida com 12.632 indivíduos, os quais faziam uso dessas medicações por pelo menos 7 anos, observou que os indivíduos que apresentaram periodontite

do tipo moderada a grave faziam uso das menores doses de anti-histamínicos e antibióticos. Os autores concluíram que a forma mais grave de periodontite foi um marcador importante para o uso dessas medicações, e que, com base nos resultados, pacientes com uso prologando desses agentes farmacêuticos têm menor chance de desenvolver infecção periodontal, justificado pela possível ação protetora desses agentes nos tecidos periodontais, mostrando assim uma associação negativa entre asma e periodontite (HUJOEL et al., 2008).

Mais recentemente, Gomes-Filho et al. (2013), em um estudo de caso-controle, demonstraram que asma e periodontite possuem uma associação positiva. Nesse estudo, composto por 220 indivíduos adultos (113 com asma grave e 107 sem diagnóstico de asma) a chance de o indivíduo com periodontite desenvolver asma foi 4,38 vezes maior (IC 95%: 2,47-7,75). No modelo de regressão logística, após o ajuste para idade, nível de escolaridade, osteoporose e IMC essa chance aumentou para 4,82 (IC 95%: 2,66-8,76), sendo estatisticamente significativa.

Como pode ser observado, há carência de pesquisa sobre o tema da influência da periodontite sobre a asma, além de que, dos poucos trabalhos a que se teve acesso, a diversidade metodológica encontrada não permite uma comparabilidade entre os resultados encontrados (Quadro 2).

**Quadro 2** – Estudos de associação entre doenças periodontais e asma.

Autor/Ano Revista	Tipo de Estudo	Local	Tamanho da Amostra	Diagnóstico da Doença Periodontal	Diagnóstico da Asma	Associação	Ajustes para Confundidores
Gomes-Filho et al., 2013 <b>Journal of Periodontology</b>	Caso-controle	Brasil	220 (113=asma grave/ 107=sem asma) adultos	Presença de 4 ou mais dentes com 1 ou mais sítios com PS $\geq$ 4mm, NIC $\geq$ 3mm e sangramento à sondagem no mesmo sítio	GINA 2012	SIM – Positiva	Idade, nível de escolaridade, osteoporose, hábito de fumar, IMC
Stenson et al., 2010 <b>Caries Research</b>	Caso-controle	Suécia	40 (20=asma/20 não asma) adolescentes	Sangramento gengival e Índice de placa	Episódios semanais e uso regular de esteroides inalados 100-400 $\mu$ g/dia e uso de $\beta$ -antagonistas ou receptores de leucotrienos	SIM – Positiva	Não realizado
Stenson et al., 2010	Caso-controle	Suécia	40 (20=asma/20 não asma)	Presença de PS $>$ 4mm e placa	Grave=2 hospitalizações	SIM – Positiva	Não realizado

<b>Acta Odontologica Scandinavica</b>			adultos		ou 4 episódios de crises agudas Moderado= 1 hospitalização ou 2 episódios de crises agudas Leve= nenhuma hospitalização ou 1 crise aguda		
Mehta et al., 2009 <b>New York State Dental Journal</b>	Caso-controle	Índia	160 (80= asma brônquica/ 80= não asma) 11 a 25 anos	Sangramento gengival e Índice de placa	Presença de asma brônquica com uso de corticosteroides β-antagonista por, pelo menos, 6 meses	SIM – Positiva	Idade, sexo e <i>status</i> socioeconômico
Hujoel et al., 2008 <b>Journal of Periodontology</b>	Transversal	EUA	12.631 indivíduos com periodontite	Critérios da AAP para periodontite leve, moderada e grave	Diagnóstico baseado no uso de corticosteroides β-antagonista - Categorizado pelo tipo de medição utilizada	NÃO	Idade e sexo
Yaghobee et al., 2007 <b>Journal of Dentistry</b>	Caso-controle	Iran	100 (50=asma/50 não asma) Adultos	Periodontal Disease Index	Grave=2 hospitalizações ou 4 episódios de crises agudas Moderado= 1 hospitalização ou 2 episódios de crises agudas Leve= nenhuma hospitalização ou 1 crise aguda	SIM – Positiva	Não realizado
Friedrich et al., 2006 <b>Clinical And Experimental Allergy</b>	Transversal	Alemanha	2837	NIC >3mm	Presença de crises agudas nos últimos 12 meses e uso de medicação antiasmática	NÃO	Sexo, idade, tabagismo, e diabetes
Laurikainen & Kuusisto, 1998 <b>Allergy</b>	Caso-controle	Finlândia	66 (33=com asma/ 33=sem asma) Adultos	% de dentes com sangramento gengival, cálculo e bolsa periodontal	Pacientes com diagnóstico de asma que vivem na mesma área geográfica (não específica critérios para esse diagnóstico)	SIM – Positiva	Não realizado

PS: Profundidade de Sondagem; NIC: Nível de Inserção Clínica, IMC: Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)

Fonte: Os autores

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 GERAL

O presente estudo se propôs a estimar a associação entre a periodontite e a asma em adultos.

### 3.2 ESPECÍFICOS

- Estimar a associação entre os níveis de gravidade da periodontite (grave, moderada e leve) e a asma grave (Artigo 01);

- Avaliar a influência da presença de periodontite na asma grave, considerando as medidas de associação estratificadas por distintos fatores de risco socioeconômico-demográfico, de estilo de vida e de condição de saúde (Artigo 02);

- Estimar a associação entre a periodontite e diferentes tipos de asma: leve, grave controlada, grave parcialmente controlada e grave não controlada (Artigo 03).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi desenvolvido um estudo observacional, retrospectivo, do tipo caso-controle, no qual o Grupo Caso foi constituído por indivíduos com diagnóstico de asma e o Grupo Controle por indivíduos sem o diagnóstico de asma.

### 4.2 POPULAÇÃO E ÁREA DO ESTUDO

O estudo foi realizado com indivíduos acompanhados pelo Programa para Controle da Asma e Rinite Alérgica na Bahia (ProAR), com sede no Centro de Saúde Carlos Gomes, na cidade de Salvador-Ba, e também com indivíduos não asmáticos que buscavam atendimento em outros serviços oferecidos pelo referido centro.

### 4.3 CAMPO DE ESTUDO

O Centro de Saúde Carlos Gomes, situado na cidade de Salvador, abriga atualmente a sede do ProAR, entre outros serviços voltados para a saúde, sob domínio do Sistema Único de Saúde (SUS). O Programa para Controle da Asma na Bahia é um projeto de ensino, pesquisa e assistência, que integra o SUS e a Universidade Pública, baseado no Plano Nacional de Asma. Seu principal objetivo é coordenar as ações de prevenção e assistência a pacientes portadores de asma brônquica e rinite alérgica no âmbito do Sistema Único de Saúde na Bahia. Para tanto, busca assegurar o fornecimento de medicações gratuitas com regularidade, visando garantir melhoria na qualidade de vida, nos atendimentos de emergência, bem como redução de internações e mortalidade.

## 4.4 ETAPAS DA INVESTIGAÇÃO

### 4.4.1 Procedimentos de Amostragem

#### 4.4.1.1 Tamanho da Amostra

O cálculo do tamanho mínimo da amostra para os três artigos desenvolvidos neste estudo foi realizado de acordo com o tipo de asma a ser avaliado e segundo dados obtidos de um estudo piloto com indivíduos atendidos no ProAR.

**No artigos 01 e 02**, o Grupo Caso foi formado por indivíduos com diagnóstico apenas de asma grave. Assim, de acordo com a frequência de periodontite de 30,34% entre os indivíduos sem o diagnóstico de asma (Grupo Controle) e a frequência de periodontite de 49,8% entre aqueles com diagnóstico de asma grave (Grupo Caso), o cálculo do tamanho mínimo da amostra foi realizado com o emprego de um poder do estudo de 99%, nível de confiança de 99% e a proporção 1:1 entre casos e controles. O tamanho mínimo da amostra estimado foi de 304 indivíduos no **Grupo Caso** (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e 304 no **Grupo Controle** (indivíduos sem diagnóstico de asma).

**No artigo 03**, os Grupos Casos foram formados por asma leve e diferentes tipos de controle de asma grave. Desse modo, para o cálculo do tamanho mínimo da amostra, empregou-se o nível de confiança de 95%, o poder do estudo de 95%, a menor frequência de periodontite entre os Grupos Casos de 48,9% e a frequência de periodontite de 30,34% entre os indivíduos sem o diagnóstico de asma (Grupo Controle). Respeitando-se a proporção de 1 caso para 2,5 controles (1:2,5), o número mínimo estimado de indivíduos para cada **Grupo Caso** (indivíduos com diagnóstico de asma grave – controlada, parcialmente controlada e não controlada – e asma leve) foi da ordem de 131, sendo que no **Grupo Controle** (indivíduos sem diagnóstico de asma) este número mínimo foi de 328.

#### 4.4.1.2 Seleção de Indivíduos para a Amostra

Durante a coleta de dados, realizada na sede do ProAR, foram selecionados tanto os indivíduos que comporiam o Grupo Caso quanto os de controle, baseados no diagnóstico ou não da asma. Após o contato do pesquisador com o indivíduo com diagnóstico de asma assistido pelo ProAR (Grupo Caso) e da sua aceitação para participar da pesquisa, a seleção do indivíduo

sem o diagnóstico de asma (Grupo Controle) era realizada. Para essa seleção foram priorizadas as seguintes características: moradores do mesmo bairro e/ou indivíduos que buscavam outros serviços disponíveis no Centro de Saúde Carlos Gomes, sede do ProAR. É importante destacar que, no momento do exame bucal, o examinador desconhecia o diagnóstico do tipo de asma. A distribuição dos indivíduos quanto à classificação do tipo de asma era feita após o exame bucal completo, de acordo com os registros médicos do programa.

#### *4.4.1.3 Critérios de Elegibilidade da Amostra*

Os Grupos Caso e Controle foram avaliados no ambulatório do ProAR, em Salvador - Bahia. Os componentes do Grupo Caso foram selecionados dentre os indivíduos acompanhados pelo serviço e de acordo com os critérios médicos para diagnóstico da asma grave e asma leve. O Grupo Controle foi composto por indivíduos que buscavam atendimento no ProAR, acompanhantes dos participantes do Grupo Caso, residentes na mesma vizinhança, bem como indivíduos que foram convidados a participar do estudo e que estavam em busca de atendimentos de outra natureza dentro do mesmo centro de saúde. O corpo clínico médico responsável pelo diagnóstico da asma foi aquele existente no ProAR.

Foram incluídos no Grupo Caso os indivíduos portadores de asma, independentemente do seu nível de controle. Para o Grupo Controle foram incluídos indivíduos sem o diagnóstico de asma ou doenças do trato respiratório. Para ambos os grupos foram excluídos da amostra indivíduos com idade menor que 18 anos e indivíduos com menos de quatro dentes presentes em boca.

## 4.5 COLETA DE DADOS

Os dados do presente estudo foram obtidos em duas etapas. Inicialmente foi realizada uma entrevista com todos os indivíduos participantes, por membro treinado da pesquisa, realizada pelo próprio examinador, cujas respostas foram obtidas por meio de um questionário estruturado da seguinte forma:

1. Identificação: nome, endereço, telefones para contato, data de nascimento;
2. Dados socioeconômico-demográficos: idade, sexo, cor da pele, situação conjugal, nível de escolaridade, ocupação atual e anterior, tipo de moradia, densidade domiciliar e renda familiar;

3. Condições de saúde: presença de doenças sistêmicas diagnosticadas previamente (hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose, insuficiência renal, cardiopatias, doenças metabólicas, discrasias sanguíneas, neoplasias, doenças sexualmente transmissíveis, doença hepáticas e outras a citar), uso regular de medicações, procedimentos cirúrgicos realizados, peso, altura, índice de massa corpórea e circunferência da cintura;
4. Hábitos de vida: hábito de fumar, consumo de bebida alcoólica, prática de atividade física, de forma regular;
5. Cuidado com a saúde bucal: quando da última consulta ao dentista, orientações sobre higiene bucal, ausência de dentes, motivo da perda de dentes, quanto tempo da realização da última exodontia, realização e frequência da escovação dental, uso do fio dental, uso e tipo de enxaguatórios bucais, período de troca da escova dental;
6. Diagnóstico da asma (aplicado ao Grupo Caso): sintomas diurnos, uso de broncodilatadores para alívio, limitações de atividades, exacerbação da asma, função pulmonar, nível de controle da asma.

Após a entrevista, os participantes foram submetidos a um exame bucal completo, realizado por um único profissional, responsável pela pesquisa e especialista em periodontia, quando se procedeu à seguinte avaliação: número de dentes presentes, cariados, com restauração satisfatória, com restauração insatisfatória ou ausente, presença e tipo de má oclusão e presença de lesões em tecido mole. Em seguida, todos os participantes foram submetidos a um exame periodontal no qual foram avaliados os seguintes descritores: índice de recessão e hiperplasia gengival, profundidade de sondagem de sulco/bolsa, nível de inserção clínica, índice de sangramento à sondagem e índice de placa.

A concordância das medidas clínicas foi calculada por meio do índice Kappa intra e interexaminador (BULMAN; OSBORN, 1989). Para tal, antes do início da coleta dos dados, o treinamento do examinador foi realizado em participantes de pesquisa do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM) da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia. Um número de indivíduos equivalente a 10% da amostra calculada foi submetido à reavaliação clínica da condição bucal por dois examinadores (examinador 01 – principal, que executou as medidas durante a coleta; e examinador 02 – especialista experiente, que contribuiu na fase de treinamento). No primeiro contato, o examinador 01 realizou as medidas clínicas nos indivíduos e, em um segundo momento, no espaço de tempo de uma semana, repetiu essas medidas (avaliação intraexaminador), conforme tem sido preconizado pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997). O examinador 02 também realizou essas



medidas clínicas as quais posteriormente foram comparadas com as do examinador 01 (avaliação interexaminador).

#### 4.6 INSTRUMENTOS

Um questionário elaborado para este estudo foi estruturado visando à obtenção de aspectos relacionados aos dados socioeconômico-demográficos, hábitos de vida, condição de saúde, bem como relacionados à saúde bucal.

Utilizou-se uma ficha contendo um roteiro padronizado com todos os descritores clínicos contemplados no estudo e mencionados no item a seguir.

#### 4.7 DESCRITORES CLÍNICOS

##### **4.7.1 Profundidade de Sondagem de Sulco/Bolsa**

A profundidade de sondagem de sulco foi registrada em seis diferentes locais para cada dente, conforme descrito por Pihlstrom et al. (1981), e consistiu em quatro medidas proximais (nos ângulos mésio-vestibular, mésio-lingual, disto-vestibular e disto-lingual), uma medida na região médio-vestibular e uma medida na região médio-lingual. Todas as medidas foram feitas com sonda milimetrada do tipo Williams ponta única PCW-6 (Hu-friedy, EUA). A profundidade de sondagem de sulco/bolsa foi registrada em cada local, significando a distância da margem gengival à extensão mais apical de penetração da sonda. Os procedimentos de sondagem de sulco/bolsa foram executados sempre pelo mesmo operador, colocando-se a sonda delicadamente no sulco gengival de cada face, até encontrar uma resistência tecidual mínima à penetração. Nesse momento, com a sonda colocada na posição mais paralela possível ao longo eixo do dente, foi observada a marcação mais próxima da margem gengival, e então essa medida, em milímetros, foi registrada pelo auxiliar anotador em ficha própria. Caso a margem gengival se encontrasse localizada entre duas marcas da sonda, era adotado o valor inteiro da marca mais próxima, e se a margem ficasse a uma posição equidistante de duas marcas, era considerado a maior valor.

#### **4.7.2 Índice de Recessão ou Hiperplasia**

As medidas da altura da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte foram registradas nos seis sítios, relatados acima, em cada dente, com as mesmas sondas milimetradas utilizadas para a obtenção da profundidade de sondagem de sulco/bolsa. No caso de uma recessão gengival, o valor em milímetros era considerado positivo se a margem gengival se localizasse coronalmente à junção cimento-esmalte; no caso de uma hiperplasia gengival, o valor em milímetros da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte era considerado negativo. Tais medidas foram obtidas com o posicionamento da ponta da sonda na margem gengival e o valor, em milímetros, a partir desse ponto até a junção cimento-esmalte, sendo imediatamente anotado em ficha por auxiliar. Com a sonda milimetrada paralela ao longo eixo do dente e às superfícies, uma sequência era estabelecida, conforme já descrito no item anterior, assim como os procedimentos de aproximação numérica, quando a junção cimento-esmalte ficasse localizada entre as marcas da sonda.

#### **4.7.3 Nível de Inserção Clínica**

A medida de inserção clínica (RAMFJORD, 1959) foi obtida por meio do somatório dos valores da profundidade de sondagem de sulco/bolsa e medidas de recessão ou hiperplasia gengivais. No caso de uma recessão, o nível de inserção clínica era a soma dos valores de profundidade de bolsa e da medida de recessão. No caso de uma hiperplasia gengival, era o somatório do valor positivo da profundidade de bolsa com o valor negativo dado à hiperplasia. Ou seja, na prática representará a subtração do valor da hiperplasia daquele atribuído à profundidade de sondagem de bolsa.

#### **4.7.4 Índice de Sangramento à Sondagem**

O índice de sangramento à sondagem foi determinado em todos os sítios mencionados acima no momento dos registros de profundidade de sondagem, observando-se a presença do sangramento em 10 segundos após a remoção da sonda milimetrada do sulco ou bolsa. O índice de sangramento à sondagem por indivíduo foi obtido pela somatória do número de sítios que sangraram, multiplicado por 100% e dividido pelo número de sítios avaliados. O exame bucal

incluiu, ainda, registro de número de dentes presentes, com lesão de cárie, perdidos e com restaurações, além de qualquer aspecto observado que não se encontrasse dentro dos limites da normalidade.

#### 4.8 DIAGNÓSTICOS DA PERIODONTITE

Todos os indivíduos participantes do estudo tiveram um diagnóstico da condição periodontal. Para diagnóstico da periodontite, os indivíduos foram avaliados de acordo com os seguintes critérios: Gomes-Filho et al. (2005; 2007) e Page & Eke (2007); Eke et al. (2012). Foram classificados quanto à presença e aos níveis de gravidade da periodontite, como se segue:

##### **4.8.1 Classificação da Periodontite, segundo Gomes-Filho et al. (2005; 2007):**

###### *Classificação segundo a presença:*

O indivíduo foi considerado como **portador de periodontite** quando apresentou pelo menos 04 ou mais dentes tendo 01 ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 04 mm, com nível de inserção clínica maior ou igual a 03 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo (GOMES-FILHO et al., 2007).

###### *Classificação segundo a gravidade:*

Foi considerado com **periodontite grave** o indivíduo que apresentou 4 ou mais dentes, tendo um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm, com nível de inserção clínica maior ou igual a 5 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo. Foram considerados com **periodontite moderada** os indivíduos que apresentaram 4 ou mais dentes, tendo um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm, com nível de inserção clínica maior ou igual a 3 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo. Os indivíduos com **periodontite leve** apresentaram 4 ou mais dentes, tendo um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm, com nível de inserção clínica maior ou igual a 1 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo. Aqueles participantes não classificados nos critérios acima foram considerados **sem periodontite**.

#### 4.8.2 Classificação da Periodontite segundo Page & Eke (2007); Eke et al. (2012):

##### *Classificação segundo a presença:*

Foram considerados com diagnóstico de **periodontite** os indivíduos que apresentaram pelos menos um dos três níveis de gravidade da doença, conforme descrito abaixo.

##### *Classificação segundo a gravidade:*

Para ser classificado com **periodontite grave**, o indivíduo apresentou pelo menos dois sítios interproximais com nível de inserção clínica maior ou igual a 6 mm, em dentes diferentes, e pelo menos um sítio interproximal com profundidade de sondagem de 5mm. Com **periodontite moderada**, foram considerados os indivíduos que apresentaram dois ou mais sítios interproximais com nível de inserção clínica maior ou igual a 4 mm ou pelo menos dois sítios interproximais com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm, em dentes diferentes. Indivíduos com **periodontite leve** foram os que apresentaram dois ou mais sítios interproximais com nível de inserção clínica maior ou igual a 3 mm e pelo menos dois sítios interproximais com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm em dentes diferentes ou um sítio com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm. Foram considerados **sem periodontite** os indivíduos que não se enquadraram em nenhum dos critérios anteriormente descritos.

#### 4.9 DIAGNÓSTICO DA ASMA

O Diagnóstico da Asma obedeceu aos critérios estabelecidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012, com base no *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2012). Segundo esses critérios, foram considerados portadores de **asma leve ou intermitente** os indivíduos que possuíam função pulmonar normal ou quase normal, sintomas infrequentes, sem despertares noturno e que raramente precisam usar medicações de resgate. O diagnóstico da **asma grave** baseou-se na presença de sintomas diurnos, uso de broncodilatadores para alívio, limitações de atividades, exacerbação da asma e função pulmonar, classificando-a de acordo com o seu nível de controle, como descrito no Quadro 01.

O diagnóstico foi realizado pelos médicos vinculados ao programa, responsáveis pelo acompanhamento dos pacientes assistidos, assinalados no prontuário médico a cada consulta. Desse modo, os participantes desta pesquisa foram classificados em cinco grupos: (1)

indivíduos sem asma – **Grupo Controle**; (2) indivíduos com asma leve ou intermitente – **Grupo Caso 1**; (3) indivíduos com asma grave controlada – **Grupo Caso 2**; (4) indivíduos com asma grave parcialmente controlada – **Grupo Caso 3**; (5) indivíduos com asma grave não controlada – **Grupo Caso 4**.

**Quadro 1 -** Classificação quanto aos níveis de controle da asma (*Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012*).

<b>Avaliação do Controle Clínico da Asma</b>				
<b>Parâmetros</b>	<b>Asma controlada</b>		<b>Asma parcialmente controlada</b>	<b>Asma não controlada</b>
	Todos os parâmetros abaixo		Um ou dois parâmetros abaixo	Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
<b>Sintomas Diurnos</b>	Nenhum ou $\leq 2$ por semana		Três ou mais por semana	
<b>Limitação da Atividade</b>	Nenhuma		Qualquer	
<b>Sintomas/Despertares Noturnos</b>	Nenhum		Qualquer	
<b>Necessidade de Medicação de Alívio</b>	Nenhuma ou $\leq 2$ por semana		Três ou mais por semana	
<b>Função Pulmonar (PFE ou VEF<sub>1</sub>)</b>	Normal		< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)	
<b>Avaliação dos Riscos Futuros</b> (Exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)				

\*PFE = Pico de fluxo expiratório, \*\*VEF<sub>1</sub>= Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: GINA. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012*.

#### 4.10 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS

Para o presente estudo, modelos diferentes de análise foram criados, em conformidade com o tipo de diagnóstico de asma e periodontite.

##### 4.10.1 Variável Dependente

Dicotômica:

1. Indivíduo com diagnóstico de asma – de acordo com os critérios acima referidos, os participantes foram classificados em asma leve e asma grave – controlada, parcialmente controlada e não controlada (item 4.9);
2. Indivíduo sem diagnóstico de asma – de acordo com os critérios acima referidos (item 4.9).

#### **4.10.2 Variável Independente**

##### Dicotômica:

1. Indivíduo com diagnóstico de periodontite – cada indivíduo teve sua condição periodontal definida segundo os dois tipos de diagnóstico de periodontite (item 4.8);
2. Indivíduo sem periodontite – de acordo com os critérios acima referidos (item 4.8)

#### **4.10.3 Covariáveis**

##### Dados Socioeconômico-demográficos:

1. Situação conjugal: solteiro (a), casado (a), viúvo (a), união consensual ou divorciado (a).
2. Nível de escolaridade: medida em total de anos de estudo.
3. Ocupação atual e anterior: relato da profissão atual ou anteriormente exercida.
4. Tipo de moradia: casa própria, alugada, de parentes ou amigos, outra situação.
5. Renda familiar: totalidade da renda mensal em salários mínimos da família.
6. Densidade domiciliar: quantidade de indivíduos que moram na mesma residência.
7. Idade: medida em anos.
8. Sexo: masculino ou feminino.
9. Cor da pele: autorreferida, classificada como negra, branca, parda ou outra não especificada.

##### Condição de Saúde:

1. Presença de doenças sistêmicas diagnosticadas previamente: sim ou não para hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose, insuficiência renal, cardiopatias, doenças metabólicas, discrasias sanguíneas, neoplasias, doenças sexualmente transmissíveis, doenças hepáticas e outras a citar.
2. Uso regular de medicações: não ou sim, especificando, em caso afirmativo.
3. Procedimentos cirúrgicos já realizados: não ou sim, especificando, em caso afirmativo.
4. Peso: medido em quilogramas.
5. Altura: medida em metros.
6. Índice de massa corpórea: determinado pela divisão da massa do indivíduo pelo quadrado de sua altura, sendo que a massa é considerada em quilogramas e a altura,

em metros. Por meio desse índice, indivíduos com IMC menor ou igual a 19,9 são considerados de baixo peso, IMC com valores entre 20,0 e 24,9 são considerados de peso normal, valores de IMC entre 25,0 e 29,9 são considerados portadores de sobrepeso e IMC acima ou igual a 30 são diagnosticados com obesidade.

7. Circunferência da cintura: medida em centímetros.

#### Hábitos de Vida

1. Hábito de fumar atual: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, há quanto tempo e quantos cigarros por dia.
2. Ex-fumante: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, quanto tempo fumou e há quanto tempo abandonou o hábito. Não se aplica nos casos de fumantes atuais.
3. Prática de atividade física de forma regular: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, qual atividade e frequência da prática semanal.

#### Cuidado com a Saúde Bucal

1. Consulta periódica ao dentista: não ou sim.
2. Período da última consulta realizada: menor que 1 ano, de 1 a 2 anos, maior que 2 anos ou nunca foi ao dentista.
3. Recebeu alguma orientação sobre higiene bucal: não ou sim.
4. Já extraiu algum dente permanente: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, por qual motivo (cárie, trauma, doença periodontal, ortodontia, outro motivo não especificado) e há quanto tempo (menor que 6 meses, entre 6 meses e um ano, entre 1 e 2 anos, maior que dois anos).
5. Realização da escovação: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, qual a frequência diária.
6. Uso do fio dental: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, qual a frequência diária.
7. Uso de enxaguatórios bucais: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, de que tipo e qual a frequência diária.
8. Troca da escova dental: realizada uma vez por mês, a cada dois meses, a cada três meses, ou maior que quatro meses para troca.

#### Condição Bucal

1. Respirador bucal: não ou sim, especificando, em caso afirmativo, sua ocorrência contínua ou de forma intermitente.



2. Número de dentes presentes: total de unidades dentárias presentes, incluindo os terceiros molares.
3. Número de dentes ausentes: total de unidades dentárias perdidas.
4. Número de dentes cariados: total de unidades dentárias com diagnóstico de doença cárie, com e sem comprometimento pulpar.
5. Número de dentes restaurados satisfatórios: total de unidades dentárias que conservam tratamento restaurador, de forma satisfatória.
6. Média do índice CPO-D: índice que avalia a presença de dentes cariados, perdidos e com restaurações satisfatórias.
7. Média de índice de placa visível: porcentagem de sítios com biofilme bacteriano visível clinicamente.
8. Média do índice de sangramento à sondagem: porcentagem de sítios com sangramento após sondagem de sulco/bolsa periodontal.

#### 4.11 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DE DADOS

Esta etapa do método apresenta-se de acordo com a análise de cada artigo, para facilitar o entendimento.

Para o **artigo 01**, que teve por objetivo estimar a associação entre os níveis grave, moderado e leve da periodontite e a asma grave em adultos, foram realizados os seguintes procedimentos de análise dos dados. Inicialmente realizou-se uma análise descritiva com as variáveis de exposição (periodontite grave, moderada e leve), a variável de desfecho (asma grave) e todas as covariáveis avaliadas, consideradas de interesse para o estudo. Para as variáveis categóricas foram obtidas frequências simples, sendo que a diferença estatística foi calculada utilizando-se o teste de Qui-quadrado. Os pontos de corte utilizados para categorizar as covariáveis foram estabelecidos de acordo à sua distribuição na amostra ou com estudos prévios sobre o tema. O nível de significância empregado foi de 5%.

A análise estratificada foi realizada para identificar possíveis modificadores de efeito e fatores de confusão entre as covariáveis investigadas. Posteriormente essa identificação de modificadores foi confirmada pela análise de regressão logística. A presença de modificadores de efeito foi investigada usando-se o teste da razão de máxima verossimilhança ( $P < 0,05$ ), pela comparação dos modelos com e sem os termos-produto. Para aquelas covariáveis em que a presença de modificação de efeito não foi identificada, o papel das covariáveis confundidoras

foi avaliado pela estratégia *backward*, quando a covariável produziu uma diferença relativa de 10% na medida de associação em referência ao modelo saturado.

As medidas de associação entre os níveis de gravidade da periodontite e asma grave foram obtidas pela *odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança a 95%, tanto bruta quanto ajustada. Na ausência de confundidores confirmados pela análise estatística, algumas covariáveis foram selecionadas para o modelo final ajustado, devido ao conhecimento do papel delas, tanto na variável de exposição principal quanto na variável de desfecho. Para estimar a associação entre os níveis de gravidade da periodontite e a asma grave quatro modelos foram realizados: dois brutos e dois ajustados, um para cada tipo de critério de classificação da gravidade de periodontite.

Para o **artigo 02**, que se propôs a avaliar a influência da periodontite na asma grave, considerando medidas de associação estratificadas por distintos fatores de risco socioeconômico-demográfico, de estilo de vida e condição de saúde, os seguintes procedimentos de análise dos dados foram realizados. Primeiro realizou-se análise descritiva com a variável independente (periodontite) e a variável dependente (asma grave) e todas as covariáveis avaliadas e consideradas de interesse para a discussão. Frequências simples e medidas de tendência central foram obtidas. Para variáveis categóricas a diferença estatística foi calculada utilizando-se teste Qui Quadrado. Para as variáveis contínuas periodontais foi utilizado o teste T de Student para comparações entre os grupos. O nível de significância empregado foi de  $p \leq 0,05$ . A avaliação da associação entre periodontite e asma grave foi estimada por *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança a 95%. Análises estratificadas e de regressão logística foram realizadas seguindo as mesmas etapas descritas no artigo 01.

Independentemente dos resultados dos testes estatísticos, foram selecionadas para o modelo final de análise aquelas covariáveis que têm influência tanto na periodontite quanto na asma grave, gerando as *odds ratio* ajustadas e seus respectivos intervalos de confiança (95%). Para as análises de subgrupos das covariáveis – hábito de respiração bucal, idade, renda familiar, hábito de fumar no passado, hipertensão e índice de massa corporal – 24 modelos de análise foram criados, 4 modelos por covariável, sendo dois modelos para cada estrato da covariável, ou seja, um modelo bruto e um modelo ajustado.

Para o **artigo 03**, que estimou a associação entre periodontite e diferentes tipos de asma: leve, grave controlada, grave parcialmente controlada e grave não controlada, a análise estatística empregou os seguintes procedimentos. A princípio, análise descritiva foi realizada da variável exposição principal (periodontite) e de todas as covariáveis consideradas no estudo, de acordo com os grupos de comparação: controle e caso (asma leve, asma grave: controlada, parcialmente controlada e não controlada). As covariáveis foram distribuídas e descritas

segundo as características socioeconômico-demográficas, hábitos de vida, de saúde bucal, relacionadas com as condições gerais de saúde e com a condição periodontal. Medidas de frequência simples e de tendência central foram obtidas. Análise bivariada foi realizada usando-se o teste Qui Quadrado para variáveis categóricas e teste T para variáveis contínuas, com nível de significância de 5%, para estimar o efeito das covariáveis entre os casos e controle.

A avaliação da associação entre a periodontite e os diferentes tipos de asma foi estimada pela *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95%. Análises estratificada e de regressão logística foram realizadas de acordo com procedimentos já descritos. Aquelas covariáveis que têm influência tanto na periodontite quanto nos diferentes tipos de asma foram consideradas como covariáveis confundidoras. Para o estudo, 16 modelos de análise foram realizados, 4 modelos por tipo de asma (leve, grave controlada, grave parcialmente controlada e grave não controlada), sendo dois modelos para cada critério de diagnóstico de periodontite (GOMES-FILHO et al., 2007 e PAGE & EKE, 2007; EKE et al., 2012), a saber: um modelo bruto um modelo ajustado.

Em todos os três artigos realizados, o teste de Hosmer-Lemeshow foi empregado para validar os modelos de análise da regressão logística utilizados, verificando-se a bondade dos ajustes dos modelos. Para processamento e análise dos dados foram utilizados os softwares *Statistical Package for Social Scientists – SPSS*, versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e o SPSS Software v.21.0, IBM, Armonk, NY.

#### 4.12 ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS À PESQUISA

Todos os indivíduos participantes da pesquisa foram informados, de forma minuciosa, sobre os objetivos e etapas do estudo e, portanto, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira / Universidade Federal da Bahia, situada na Rua do Limoeiro, 137, Bairro de Nazaré, Salvador - Bahia, com registro no CONEP, sob o número 15782/ Processo nº 25000.013834/2010-96.

## 5 RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa serão apresentados na forma de três artigos científicos a serem submetidos em periódicos especializados.

O artigo 01, intitulado “**Associação entre níveis de gravidade da periodontite e asma grave, considerando diferentes medidas de classificação para a exposição**”, será submetido ao *Journal of Dental Research*, periódico da *International Association of Dental Research*.

O artigo 02, intitulado “**Influência da periodontite na asma grave, considerando a avaliação de distintos fatores de risco**”, será submetido ao *Journal of Periodontology*, periódico da *American Academy of Periodontology*.

O artigo 03, intitulado “**Periodontite e sua relação com diferentes tipos de asma**”, será submetido ao *Journal of Clinical Periodontology*, periódico da *European Federation of Periodontology*.

## Artigo 01

**Associação entre níveis de gravidade da periodontite e da asma grave, considerando diferentes medidas de classificação para a exposição.**

**Kaliane Rocha Soledade Marques; Isaac Suzart Gomes-Filho; Simone Seixas da Cruz.**

### **Introdução**

Cada vez mais tem sido investigado o papel da periodontite como um fator relevante na ocorrência de diversas doenças crônicas e condições sistêmicas, a exemplo da diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doenças renais, prematuridade e baixo peso ao nascer e infecções do trato respiratório (PRESHAW et al., 2012; KALBURGI et al., 2014; ISMAIL et al., 2015; ZI et al., 2015; GOMES-FILHO et al., 2009). Embora o conhecimento tenha avançado sobre a plausibilidade biológica para explicar a relação entre o processo inflamatório crônico, infeccioso periodontal na saúde do indivíduo, existem achados controversos que não apoiam o efeito da periodontite em outras enfermidades. Uma importante questão a ser considerada nessa discussão é a forma como a periodontite é definida, principalmente no que se refere aos diferentes níveis de gravidade da doença.

Dentre as inúmeras doenças crônicas de alta ocorrência, a asma vem sendo pontualmente discutida quanto à sua relação com a condição de saúde bucal do indivíduo (MEHTA et al. 2009). Considerada uma síndrome complexa, com uma frequência mundial em torno de 20%, a asma é caracterizada como uma doença inflamatória das vias aéreas cuja ocorrência se relaciona a uma diversidade de fenótipos e endofenótipos, na qual a presença de infecções crônicas parece influenciar diretamente em sua patogênese (MORJARIA et al., 2010). Nos estudos que investigaram a associação entre presença de periodontite, como fator de exposição, e a asma, como desfecho, os achados são controvertidos e a forma como a exposição é classificada parece interferir nos resultados finais dessas investigações. (GOMES-FILHO et al., 2013; YAGHOBEE et al., 2008; STENSON et al., 2010; ARBES & MATSUI, 2011; MATSUI, 2012).

Até o presente momento não há muitos relatos sobre os níveis de gravidade da periodontite e sua relação com a presença e sintomas da asma. Dentre os estudos encontrados sobre o tema, apenas um (FRIEDRICH et al., 2006) classificou a condição periodontal dos participantes com diagnóstico de asma em periodonto saudável, com periodontite leve,

moderada ou grave. Os resultados desse estudo não apontaram para associação entre níveis de periodontite e asma, porém houve uma limitação metodológica importante, o emprego isolado do nível de inserção como o critério de avaliação periodontal.

Além disso, os critérios reconhecidos mundialmente para classificar a gravidade da periodontite foram recentemente atualizados, permitindo diagnóstico com maior acurácia (PAGE & EKE, 2007; EKE et al., 2012). Desse modo, assumindo-se o pressuposto de que critérios frágeis de definição de doença podem resultar em erros de classificação, acredita-se que as estimativas de associação entre as duas doenças sob análise podem ter sido distorcidas em diferentes investigações. Em outras palavras, pode-se hipotetizar que em parte dos estudos existentes até o momento foram utilizados critérios que selecionaram indivíduos com nível de gravidade da periodontite muito leve, sem repercussões sistêmicas detectáveis, inclusive para asma.

Diante desse contexto de falta de consenso sobre o tema e da variabilidade de critério de classificação da periodontite, que pode representar o efeito dose-resposta entre as duas enfermidades, o presente estudo se propôs a estimar a associação entre distintos níveis de gravidade da periodontite e a asma grave em adultos.

## **Materiais e Métodos**

### *Amostra do Estudo*

Foi conduzido um estudo do tipo caso-controle em indivíduos atendidos no Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR), na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. Os indivíduos foram convidados a participar do estudo de forma voluntária e, minuciosamente, foram informados sobre os objetivos e etapas do estudo. Aqueles que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira / Universidade Federal da Bahia, Salvador - Bahia, com registro no CONEP sob o número 15782.

A pesquisa contou com um total de 1086 indivíduos, maiores de 18 anos, os quais foram avaliados no período de março de 2012 a março de 2015. Desse universo, 51 indivíduos foram excluídos, por serem edêntulos, e 329 por não apresentarem diagnóstico conclusivo da presença de asma grave. O **Grupo Caso** consistiu de indivíduos adultos ( $\geq 18$  anos) que buscaram atendimento no ProAR com diagnóstico de asma grave. À proporção que o Grupo Caso era formado, os indivíduos do Grupo Controle também eram selecionados. O **Grupo Controle** foi formado por indivíduos acompanhantes dos participantes do Grupo Caso,

residentes na mesma vizinhança, aqueles que procuravam os serviços no centro de saúde, sem diagnóstico de doenças respiratórias. Para ambos os grupos, a presença de pelo menos quatro unidades dentárias presentes na cavidade bucal foi requerida para assegurar a validade das medidas da condição periodontal.

#### *Tamanho da Amostra*

De acordo com dados obtidos de um estudo piloto com indivíduos atendidos no ProAR sobre a frequência de periodontite de 30,34% entre os indivíduos sem o diagnóstico de asma (Grupo Controle) e a frequência de periodontite de 49,8% entre aqueles com diagnóstico de asma grave (Grupo Caso), o cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o emprego de um poder do estudo de 99%, nível de confiança de 99% e a proporção 1:1 entre casos e controles. O tamanho mínimo da amostra estimado foi de 304 indivíduos no **Grupo Caso** (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e 304 no **Grupo Controle** (indivíduos sem diagnóstico de asma).

#### *Procedimento de Coleta de Dados*

Inicialmente todos os participantes da pesquisa responderam a um questionário em formato de entrevista, aplicado pelo examinador, para obtenção de informações relacionadas às características socioeconômico-demográficas, hábitos e estilo de vida, história médica e odontológica e acesso aos cuidados de saúde bucal. Após a entrevista, os indivíduos foram encaminhados para realização do exame periodontal completo, por um único examinador (KS-M), especialista em Periodontia. Os seguintes descritores clínicos periodontais foram avaliados: profundidade de sondagem, medida de recessão gengival, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem. Todos foram avaliados em seis sítios por dente, exceto os terceiros molares, correspondendo às regiões mesio, médio e disto vestibular, mesio, médio e disto lingual, por meio do uso de uma sonda periodontal milimetrada tipo Williams (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). Além desses descritores, o índice de placa visível foi avaliado em quatro regiões por dentes (mesial, distal, vestibular, palatino/lingual).

O registro de profundidade de sondagem foi obtido por meio da medida da margem gengival até a região mais profunda de penetração da sonda. A medida de recessão gengival foi obtida pela distância entre a junção cimento-esmalte e a margem gengival (RAMFJORD, 1959). O nível de inserção clínica foi obtido somando-se os valores da profundidade de sondagem com o índice de recessão de cada sítio.

O índice de sangramento foi obtido observando sua ocorrência até 10 segundos após realizado o exame de profundidade de sondagem. O índice de placa visível foi avaliado com a sonda apenas para confirmar a presença do biofilme sobre a superfície do dente (AINAMO & BAY, 1975).

Durante o exame periodontal, o examinador desconhecia a condição de saúde respiratória apresentada pelos indivíduos do estudo. O diagnóstico de asma foi obtido posteriormente, mediante o laudo de médicos pneumologistas participantes do ProAR.

#### *Diagnóstico da Exposição – Níveis de Gravidade da Periodontite*

Os participantes do estudo foram avaliados quanto à condição periodontal, sendo agrupados em três diferentes níveis de gravidade de periodontite, segundo dois critérios de classificação (Quadro 1).

**Quadro 01** – Classificação por diferentes níveis de gravidade de periodontite.

<b>Gomes-Filho et al., (2005; 2007)</b>	
<b>Periodontite Grave</b>	Indivíduo que apresentou $\geq 4$ dentes, $\geq 1$ sítio com profundidade de sondagem $\geq 5$ mm, nível de inserção clínica $\geq 4$ mm e sangramento à sondagem no mesmo sítio.
<b>Periodontite Moderada</b>	Indivíduo que apresentou $\geq 4$ dentes, $\geq 1$ sítio com profundidade de sondagem $\geq 4$ mm, nível de inserção clínica $\geq 3$ mm e sangramento à sondagem no mesmo sítio.
<b>Periodontite Leve</b>	Indivíduo que apresentou $\geq 4$ dentes, $\geq 1$ sítio com profundidade de sondagem $\geq 4$ mm, nível de inserção clínica $\geq 1$ mm e sangramento à sondagem no mesmo sítio.
<b>Sem periodontite</b>	Indivíduo que não se enquadrou nos critérios acima.
<b>Page &amp; Eke, (2007); Eke et al., (2012)</b>	
<b>Periodontite Grave</b>	Indivíduo que apresentou $\geq 2$ sítios interproximais com nível de inserção clínica $\geq 6$ mm, em dentes diferentes, e $\geq 1$ sítio interproximal com profundidade de sondagem de 5 mm.
<b>Periodontite Moderada</b>	Indivíduo que apresentou $\geq 2$ sítios interproximais com nível de inserção clínica $\geq 4$ mm ou $\geq 2$ sítios interproximais com profundidade de sondagem $\geq 5$ mm, em dentes diferentes.
<b>Periodontite Leve</b>	Indivíduo que apresentou $\geq 2$ sítios interproximais com nível de inserção clínica $\geq 3$ mm e $\geq 2$ sítios interproximais com profundidade de sondagem $\geq 4$ mm em dentes diferentes ou 1 sítio com profundidade de sondagem $\geq 5$ mm.
<b>Sem periodontite</b>	Indivíduo que não se enquadrou nos critérios acima

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.



### *Diagnóstico do Desfecho - Asma Grave*

O diagnóstico da asma grave obedeceu aos critérios estabelecidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma de 2012, com base no *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2012), classificando-a de acordo com a presença de sintomas diurnos, uso de broncodilatadores para alívio, limitações de atividades, exacerbação da asma, função pulmonar, nível de controle da asma. O diagnóstico realizado pelos médicos do ProAR permitiu a classificação dos participantes nos grupos Caso e Controle.

### *Análise dos Dados*

Após a coleta de dados, uma análise descritiva foi realizada com as variáveis de exposição (periodontite grave, moderada e leve), a variável de desfecho (asma grave) e todas as covariáveis avaliadas, consideradas de interesse para o estudo. Para as variáveis categóricas foram obtidas frequências simples, sendo que a diferença estatística foi calculada utilizando-se o teste de Qui-quadrado. Os pontos de corte utilizados para categorizar as covariáveis foram estabelecidos de acordo à sua distribuição na amostra ou com estudos prévios sobre o tema. O nível de significância empregado foi de 5%.

Análise estratificada foi realizada para identificar possíveis modificadores de efeito e fatores de confusão entre as covariáveis investigadas. Posteriormente, essa identificação foi confirmada pela análise de regressão logística. A presença de modificadores de efeito foi investigada usando-se o teste da razão de máxima verossimilhança ( $p < 0,05$ ), pela comparação dos modelos com e sem os termos-produto. Para aquelas covariáveis em que a presença de modificação de efeito não foi identificada, o papel das covariáveis confundidoras foi avaliado pela estratégia *backward*, quando a covariável produziu uma diferença relativa de 10% na medida de associação em referência ao modelo saturado.

As medidas de associação entre os níveis de gravidade da periodontite e asma grave foram obtidas pela *odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança a 95%, tanto bruta quanto ajustada. Na ausência de confundidores confirmados pela análise estatística, algumas covariáveis foram selecionadas para o modelo final ajustado, devido ao conhecimento do papel delas, tanto na variável de exposição principal quanto na variável de desfecho. Para estimar a associação entre a periodontite grave e a asma grave, quatro modelos foram realizados: dois brutos e dois ajustados, sendo um para cada tipo de critério de classificação da gravidade de periodontite. Procedeu-se da mesma forma para a associação entre a periodontite moderada e a asma grave, totalizando oito modelos de análise.

Para validar os modelos de análise empregados, o teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para verificar a bondade dos ajustes dos modelos de regressão logística. A análise dos dados foi realizada com o uso do programa estatístico SPSS, versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e o SPSS Software v.21.0, IBM, Armonk, NY.

## Resultados

A amostra final do presente estudo consistiu de 706 indivíduos, 109 (15,4%) homens e 597 (84,6%) mulheres, com média de idade e desvio padrão de  $46,8 \pm 12,3$  anos, mediana de 47,0 anos, com um mínimo de 18 anos e um máximo de 89 anos.

Na tabela 1 são apresentadas as características socioeconômico-demográficas, de acordo com a presença de asma grave (Grupo Caso) ou não (Grupo Controle). Apenas as covariáveis idade ( $p < 0,01$ ) e renda familiar ( $p < 0,01$ ) apresentaram diferença estatisticamente significativa. O Grupo Caso apresentou uma maior frequência de participantes com idade superior a 39 anos (78,90% vs 62,90%), bem como com renda familiar menor e igual a 1 salário mínimo (38,80% vs 19,00%), quando comparado ao outro grupo.

Quanto às características relacionadas aos hábitos de vida e condição de saúde bucal descritas na tabela 2, as covariáveis hábito de fumar atual ( $p < 0,01$ ), hábito de fumar no passado ( $p < 0,01$ ), prática de atividade física ( $p = 0,03$ ) e hábito de respiração bucal ( $p < 0,01$ ) apresentaram diferença estatisticamente significativa entre casos e controles. Os indivíduos com asma grave tiveram a maior ocorrência de hábito de fumar no passado (23,90% vs 16,10%), de prática de atividade física (38,20% vs 30,60%) e hábito de respiração bucal (80,70% vs 42,80%) que os controles. Por outro lado, aqueles sem o diagnóstico de asma grave apresentaram a maior frequência do hábito de fumar atual (6,5%), quando comparados aos casos (1,1%).

Na tabela 3 estão apresentadas as características gerais de saúde e condição periodontal. Apenas as covariáveis hipertensão ( $p < 0,01$ ) e IMC ( $p < 0,01$ ) se mostraram diferentes entre os grupos de comparação, com significância estatística. As frequências de hipertensão (38,90% vs 24,60%) e de IMC maior e igual a 25 (75,60% vs 65,40%) no Grupo Caso foram superiores ao Grupo Controle.

Em relação aos níveis de gravidade da periodontite entre os grupos Caso e Controle, tanto a periodontite grave ( $p < 0,01$ ) quanto a moderada ( $p < 0,01$ ) apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação, para ambos os critérios de classificação de gravidade, sendo a maior proporção no Grupo Caso. Quando os participantes foram classificados de acordo com o critério de Gomes-Filho et al. (2005, 2007), a frequência

de periodontite grave no Grupo Caso foi 27,50%, ao passo que no Grupo Controle foi 9,90%. A frequência da periodontite moderada no Grupo Caso foi 15,00% e no Grupo Controle 5,7%.

Quando os participantes foram classificados de acordo com o critério de Page & Eke, 2007; Eke et al., 2012, a frequência de periodontite grave no Grupo Caso foi ainda maior: 34,80%, diminuindo para 19,30% no Grupo Controle. Quanto à frequência de periodontite moderada de acordo com esse critério de classificação, houve um grande aumento no percentual do Grupo Caso: 43,30%, como também no Grupo Controle: 43,10%.

Ainda em relação à condição periodontal, os índices de placa (IP), de sangramento à sondagem (SS) e número de dentes presentes (NDP) apresentaram as piores condições no Grupo Caso (IP: 37,57% vs 28,77%, SS: 18,56% vs 9,71% e NDP: 23,2±7,3 vs 20,3±8,3 - dados não apresentados) com diferença estatisticamente significativa.

As medidas para a associação entre a gravidade de periodontite e asma grave estão apresentadas na Tabela 4, de acordo com o nível de gravidade da periodontite: Modelos 1 e 2 – Periodontite grave e moderada, respectivamente, segundo o critério de classificação de Gomes-Filho et al. (2005; 2007) e Modelos 3 e 4 - Periodontite grave e moderada, respectivamente, segundo o critério de classificação de Page & Eke (2007); Eke et al. (2012).

De acordo com as medidas de associação bruta, todos os modelos não ajustados mostraram associação entre as periodontites grave e moderada com a asma grave, com significância estatística. A magnitude da associação foi menor para os modelos 3 e 4 ( $OR_{bruta_3} = 2,22$ , IC95%: [1,58 - 3,13],  $OR_{bruta_4} = 1,73$ , IC95%: [1,21 - 2,47], respectivamente) quando comparada aos modelos 1 e 2 ( $OR_{bruta_1} = 3,41$ , IC95%: [2,24 - 5,19],  $OR_{bruta_2} = 3,87$ , IC95%: [2,25 - 6,67]

Já que não foram observadas covariáveis modificadoras de efeito ou mesmo confundidoras nas análises estratificada e multivariada, as covariáveis sexo, idade, renda familiar, hábito de fumar no passado, hipertensão, prática de atividade física e índice de massa corporal foram consideradas como confundidoras e incluídas no modelo final da análise de regressão logística, para obtenção da medida de associação ajustada, devido à importância epidemiológica dessas covariáveis na associação em estudo.

Todos os modelos confirmaram a associação, exceto o modelo ajustado 4 da periodontite moderada, que perdeu a significância estatística. Após os devidos ajustes, as medidas de associação ajustadas apresentaram uma leve diminuição em relação ao modelo bruto ( $OR_{ajustada_3} = 1,78$ , IC95%: [1,23 - 2,57],  $OR_{ajustada_1} = 2,96$ , IC95%: [1,90 - 4,61] e  $OR_{ajustada_2} = 3,77$ , IC95%: [2,11 - 6,75]). As medidas ajustadas para a associação entre a periodontite grave e a asma grave (modelos 1 e 3) demonstraram que entre aqueles participantes com periodontite grave a chance de terem asma foi de, aproximadamente, duas a três vezes

maior que entre aqueles sem periodontite grave. A medida ajustada para a associação entre a periodontite moderada e a asma grave (modelo 2) demonstrou que entre os participantes com periodontite moderada, a probabilidade de terem asma foi quase 4 vezes maior que entre os participantes sem periodontite, reafirmando que os níveis mais graves da periodontite são fatores independentes associados com a asma grave.

O teste estatístico de Hosmer-Lemeshow foi aplicado para verificar a bondade de ajuste dos modelos de regressão empregados. O valor de  $P$  variou de 0,21 a 0,79 e a hipótese nula foi rejeitada, indicando a boa qualidade dos modelos de regressão trabalhados.

**Tabela 1** – Distribuição das características socioeconômico-demográficas entre Casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e Controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).

	Grupo Controle N = 353		Grupo Caso N = 353		P
<b>Idade (em anos)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<i>18- 39</i>	131	37,1	76	21,5	< 0,01
<i>&gt;39</i>	222	62,9	277	78,5	
<b>Sexo</b>					
<i>Masculino</i>	46	13,0	63	17,8	0,08
<i>Feminino</i>	307	87,0	290	82,2	
<b>Raça/Cor da pele</b>					
<i>Branca</i>	54	15,3	67	19,0	0,14
<i>Negra/Parda</i>	299	84,6	286	81,0	
<b>Nível de Escolaridade (anos de estudo)</b>					
<i>≤4 anos</i>	243	68,8	240	68,0	0,83
<i>&gt;4 anos</i>	110	31,2	113	32,0	
<b>Densidade Domiciliar (número de pessoas)</b>					
<i>≤ 3 pessoas</i>	187	53,0	196	55,5	0,47
<i>&gt; 3 pessoas</i>	166	47,0	157	44,5	
<b>Situação Conjugal</b>					
<i>Com companheiro</i>	168	47,6	176	49,9	0,57
<i>Sem companheiro</i>	185	52,4	177	50,1	
<b>Cidade de Residência</b>					
<i>Salvador</i>	340	96,3	336	95,2	0,46
<i>Interior</i>	13	3,7	17	4,8	
<b>Renda Familiar (em salário mínimo)</b>					
<i>≤1 salário</i>	68	19,3	137	38,8	< 0,01
<i>&gt; 1 salário</i>	285	80,7	216	61,2	
<b>Moradia</b>					
<i>Própria</i>	281	79,6	290	82,2	0,38
<i>Não própria</i>	72	20,4	63	17,8	

P: nível de significância  $\leq 0,05$ .

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

**Tabela 2** – Distribuição das características relacionadas com hábitos de vida e condição de saúde bucal entre Casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e Controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).

	Grupo Controle N = 353		Grupo Caso N = 353		P
	N	%	N	%	
<b>Hábito de Fumar Atual</b>					
<i>Sim</i>	23	6,5	4	1,1	< 0,01
<i>Não</i>	330	93,5	349	98,9	
<b>Hábito de Fumar no Passado</b>					
<i>Sim</i>	57	17,3	85	24,3	< 0,01
<i>Não</i>	273	82,7	264	75,7	
<b>Uso de Bebida Alcoólica</b>					
<i>Sim</i>	127	36,0	120	34,0	0,56
<i>Não</i>	226	64,0	233	66,0	
<b>Prática de Atividade Física</b>					
<i>Sim</i>	108	30,6	135	38,2	0,03
<i>Não</i>	245	69,4	218	61,8	
<b>Consulta ao Cirurgião-Dentista</b>					
<i>Sim</i>	167	47,3	160	45,3	0,57
<i>Não</i>	186	52,7	193	54,7	
<b>Última Consulta ao Cirurgião Dentista</b>					
<i>Nunca ou <math>\geq</math> 1 ano</i>	209	59,2	221	62,6	0,34
<i>&lt; 1 ano</i>	144	40,8	132	37,4	
<b>Orientações de Saúde Bucal</b>					
<i>Sim</i>	270	76,5	280	79,3	0,35
<i>Não</i>	83	23,5	73	20,7	
<b>Hábito de Respiração Bucal</b>					
<i>Sim</i>	151	42,8	285	80,7	< 0,01
<i>Não</i>	202	57,2	68	19,3	
<b>Frequência de Escovação</b>					
<i>&lt; 3x/dia</i>	167	47,3	147	41,6	0,12
<i>3x/dia ou +</i>	186	52,7	206	58,4	
<b>Uso de Fio Dental</b>					
<i>Sim</i>	183	51,8	168	47,6	0,27
<i>Não</i>	170	48,2	185	52,4	
<b>Uso de Antisséptico Bucal</b>					
<i>Sim</i>	147	41,6	132	37,4	0,24
<i>Não</i>	206	58,4	221	62,6	
<b>Troca de Escova</b>					
<i>&lt; 4 meses</i>	226	64,0	110	31,2	0,19
<i><math>\geq</math> 4 meses</i>	127	36,0	243	68,8	

P: nível de significância  $\leq$  0,05.

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

**Tabela 3** – Distribuição das características relacionadas com as condições gerais de saúde e gravidade da periodontite entre Casos (indivíduos com diagnóstico de asma grave) e Controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave).

	Grupo Controle N = 353		Grupo Caso N = 353		P
<b>Hipertensão</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<i>Sim</i>	87	24,6	138	39,1	< 0,01
<i>Não</i>	266	75,4	215	60,9	
<b>Diabetes</b>					
<i>Sim</i>	22	6,2	32	9,1	0,16
<i>Não</i>	331	93,8	321	90,9	
<b>Osteoporose</b>					
<i>Sim</i>	6	1,7	13	3,7	0,10
<i>Não</i>	347	98,3	340	96,3	
<b>Doença renal</b>					
<i>Sim</i>	4	1,1	2	0,6	0,41
<i>Não</i>	349	98,9	351	99,4	
<b>Hipercolesterolemia</b>					
<i>Sim</i>	39	11,0	52	14,7	0,15
<i>Não</i>	314	89,0	301	85,3	
<b>Doença Cardiovascular</b>					
<i>Sim</i>	9	2,5	18	5,1	0,08
<i>Não</i>	344	97,5	335	94,9	
<b>Índice de Massa Corporal (peso/altura<sup>2</sup>)</b>					
< 25	122	34,6	86	24,4	< 0,01
≥ 25	231	65,4	267	75,6	
<b>Diagnóstico de Periodontite (Gomes-Filho <i>et al.</i>, 2005, 2007)</b>					
<i>Periodontite Grave</i>	35	9,9	97	27,5	< 0,01
<i>Periodontite Moderada</i>	20	5,7	53	15,0	< 0,01
<i>Periodontite Leve</i>	1	0,3	1	0,3	0,80
<i>Sem Periodontite</i>	297	84,1	202	57,2	-
<b>Diagnóstico de Periodontite (Page &amp; Eke, 2007; Eke <i>et al.</i>, 2012)</b>					
<i>Periodontite Grave</i>	68	19,3	123	34,2	< 0,01
<i>Periodontite Moderada</i>	152	43,1	153	43,3	0,03
<i>Periodontite Leve</i>	1	0,3	1	0,3	0,68
<i>Sem Periodontite</i>	132	37,3	76	22,2	-

P: nível de significância  $\leq 0,05$ .

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

**Tabela 4** – Medida de associação, bruta e ajustada, para a associação entre a gravidade da periodontite e a asma grave (N = 706).

	OR	IC 95%	P*
<b>MODELO 1</b>	Periodontite Grave <sup>†</sup> e Asma Grave		
Bruto_1	3,41	2,24 - 5,19	<0,01
Ajustado_1 <sup>§</sup>	2,96	1,90 – 4,61	<0,01
<b>MODELO 2</b>	Periodontite Moderada <sup>†</sup> e Asma Grave		
Bruto_2	3,87	2,25 – 6,67	<0,01
Ajustado_2 <sup>§</sup>	3,77	2,11 – 6,75	<0,01
<b>MODELO 3</b>	Periodontite Grave <sup>‡</sup> e Asma Grave		
Bruto_3	2,22	1,58 – 3,13	<0,01
Ajustado_3 <sup>§</sup>	1,78	1,23 – 2,57	<0,01
<b>MODELO 4</b>	Periodontite Moderada <sup>‡</sup> e Asma Grave		
Bruto_4	1,73	1,21 – 2,47	<0,01
Ajustado_4 <sup>§</sup>	1,28	0,87 – 1,89	0,21

\* P: nível de significância  $\leq 0,05$ .

<sup>†</sup> Diagnóstico da Periodontite Grave e Moderada: Modelos 1 e 2 – Gomes-Filho et al. (2005; 2007);

<sup>‡</sup> Diagnóstico da Periodontite Grave e Moderada: Modelos 3 e 4 –Page & Eke (2007); Eke et al., (2012);

<sup>§</sup> Ajustado por sexo, idade, renda familiar, hábito de fumar no passado, prática de atividade física, hipertensão e índice de massa corporal.

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.



## Discussão

Análise do estudo apresentou evidência de forte associação entre as periodontites grave e moderada com a asma grave, mesmo após os devidos ajustes para as covariáveis confundidoras consideradas, independentemente do critério de classificação adotado para o nível de gravidade da exposição. No entanto, a magnitude da associação foi fortemente afetada pelo tipo de critério empregado.

Dentre as investigações que avaliaram a associação entre a periodontite e a asma, apenas no estudo de Friedrich et al. (2006) foi encontrado que fez referência à gravidade da exposição. A condição periodontal dos participantes com diagnóstico de asma foi classificada em: periodonto saudável, com periodontite leve, moderada ou grave. Os resultados do referido estudo não revelaram associação entre os níveis de gravidade da periodontite e a asma. No entanto, mesmo considerando a amostra expressiva do estudo, o critério empregado para classificar os níveis de gravidade da periodontite foi apenas o uso do descritor clínico nível de inserção, o que pode ter levado à distorção da medida de associação.

Nos modelos avaliados do presente estudo, a chance de os indivíduos com periodontite terem asma grave foi, aproximadamente, 2 a 4 vezes maior que aquelas observadas entre os participantes sem a periodontite. Essa condição não foi observada, apenas, em um dos modelos que empregou a variável exposição periodontite moderada, segundo a classificação de Page & Eke (2007); Eke et al. (2012).

A variação das medidas de associação pode ser justificada pelo menor número observado de dentes presentes no Grupo Caso, bem como pelo grau de sensibilidade dos critérios de classificação. Por exemplo, a frequência de periodontite grave, segundo Gomes-Filho et al. (2005; 2007) no Grupo Caso foi 27,50%, ao passo que, de acordo com o critério de Page & Eke (2007); Eke et al. (2012), essa ocorrência foi aumentada para 34,20%. Já para a periodontite moderada, essa diferença foi ainda maior: 15,00% e 43,30%, respectivamente.

Salienta-se que, embora o critério de Page & Eke (2007); Eke et al. (2012) seja amplamente empregado nas investigações científicas sobre a saúde bucal, ele parece incluir uma parcela importante de falsos-positivos, pois o seu objetivo precípuo como indicador é para mensurar a prevalência da periodontite em grandes populações, situações em que erros de classificação seriam minimizados. Dadas as características da periodontite, que é uma enfermidade a qual pode se manifestar em locais específicos ou por toda a cavidade bucal, além de ela apresentar períodos intermitentes de destruição das estruturas periodontais, com surtos de atividade e de quiescência, critérios mais específicos de definição dessa condição bucal são necessários em estudos que buscam avaliar a associação entre a periodontite e suas repercussões

a distância, por elevarem a qualidade do diagnóstico, diferenciando indivíduos, cuja condição periodontal ainda não está efetivamente comprometida, daqueles que apresentam níveis graves da doença, quando a estrutura de sustentação dentária já sofreu intensas injúrias.

No presente estudo, curiosamente, os indivíduos adultos investigados apresentaram percentuais mais elevados para os níveis grave e moderado da periodontite, quando comparados à frequência do nível leve. Na população em geral essa distribuição é inversa, sendo mais comum a periodontite leve. Provavelmente esse achado é devido à faixa etária avaliada nesta investigação com mediana de 47,0 anos, vez que a periodontite se agrava com o avanço da idade (THORNTON-EVANS et al., 2013).

Algumas limitações merecem ser salientadas. O tipo de desenho de estudo de caso-controle, devido ao seu caráter retrospectivo, é vulnerável ao viés de memória. Ademais, as informações autorreferidas podem ter sofrido a influência do tempo, havendo distorção involuntária da realidade e muitos outros fatores que poderiam estar associados, tanto com a periodontite quanto com a asma grave, podem não ter sido medidos, a exemplo de fatores genéticos e até mesmo outros desconhecidos, representando assim um confundimento residual na medida de associação.

A despeito das limitações apresentadas do presente estudo, os achados enfatizam o potencial efeito da condição bucal inadequada, com a presença do processo inflamatório crônico periodontal no estado de saúde geral do indivíduo, neste exemplo da asma, sendo que tal cenário traz uma importante implicação na saúde pública.

## **Conclusão**

As evidências deste estudo sinalizam para a associação entre os diferentes níveis de gravidade da periodontite e a asma grave, mesmo empregando distintos critérios para a variável exposição.

## Artigo 02

### **Influência da periodontite na asma grave, considerando a avaliação de distintos fatores de risco.**

**Kaliane Rocha Soledade Marques; Isaac Suzart Gomes-Filho; Simone Seixas da Cruz.**

#### **Introdução**

A influência da periodontite na asma grave ainda necessita de investigações, pois são poucos os trabalhos encontrados que estudaram essa relação (GOMES-FILHO et al., 2013, STENSSOM et al., 2010; MEHTA A. et al., 2009; HUJOEL et al., 2008; YAGHOBEE et al., 2007; FRIEDRICH et al., 2006). Na atualidade, tanto a periodontite quanto a asma grave são importantes doenças crônicas de alta frequência em todo o mundo, atingindo cada uma, em média, 20% e 30% de indivíduos de meia idade (GINA, 2012; BRASIL, 2010).

Uma questão importante e que precisa de investigação é o papel dos possíveis fatores de risco relacionados a essas duas doenças, e que podem interferir indiretamente, distorcendo os achados finais das pesquisas. Entre os principais fatores citados em estudos existentes sobre a associação entre a periodontite e asma estão: a idade, o sexo (GOMES-FILHO et al., 2013; MEHTA A. et al., 2009; HUJOEL et al., 2008, FRIEDRICH et al., 2006), o nível de escolaridade, a renda familiar (GOMES-FILHO et al., 2013; MEHTA et al., 2009), a presença de diagnóstico de diabetes (FRIEDRICH et al., 2006), de osteoporose, o hábito de fumar e o sobrepeso ou a obesidade (GOMES-FILHO et al., 2013).

Nas pesquisas sobre periodontite, tomada como variável independente principal, e asma, considerada variável dependente, são poucos os estudos que avaliaram a influência desses fatores nos resultados das medidas finais de associação (GOMES-FILHO et al., 2013; FRIEDRICH et al., 2006, HUJOEL et al., 2008). A maioria deles (STENSON et al., 2010, YAGHOBEE et al., 2007; LAURIKAINEN & KUUSISTO, 1998) limita-se à apresentação dos resultados sem o ajuste necessário das medidas de associação para as referidas covariáveis que influenciam na relação entre as duas doenças.

A interferência desses fatores só pode ser medida com o planejamento adequado da pesquisa e com um número suficiente de participantes no estudo, atribuindo à investigação poder de análise. A não inclusão de medidas com ajuste para os fatores relacionados à exposição e ao desfecho pode contribuir para achados incorretos, levando inclusive à associação espúria. Por outro lado, a avaliação detalhada desses fatores pode, até mesmo, confirmar que não existe

associação entre periodontite e asma e que tal relação é consequência do tipo de tratamento empregado para a asma ou faz parte de um processo patofisiológico comum.

Diante da importância do estudo de duas enfermidades crônicas tão prevalentes em todo o mundo, do conhecimento do papel fundamental dos fatores de risco na associação em questão e de não se ter encontrado estudos metodológicos prévios com a finalidade específica de avaliar o efeito dessas referidas covariáveis, esta investigação teve por objetivo explorar a influência da periodontite na asma grave, considerando medidas de associação estratificadas por distintos fatores de risco socioeconômico-demográfico, de estilo de vida e condição de saúde.

## **Materiais e Métodos**

Um estudo do tipo caso-controle foi conduzido de março de 2012 a março de 2015 em indivíduos atendidos no Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR), na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. A referida pesquisa aprovada foi pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira/Universidade Federal da Bahia (CONEP nº 15782).

### *Cálculo do Tamanho da Amostra*

O tamanho mínimo da amostra foi estimado a partir de dados obtidos de um estudo piloto com indivíduos atendidos no ProAR: frequência de periodontite de 30,34% entre os indivíduos sem o diagnóstico de asma e frequência de periodontite de 49,8% entre aqueles com diagnóstico de asma grave. Ainda foram empregados um poder do estudo de 99%, nível de confiança a 99% e a proporção 1:1 entre casos e controles. O tamanho mínimo da amostra estimado foi de 304 casos e 304 controles.

### *Crítérios para Seleção da Amostra*

O **Grupo Caso** consistiu de indivíduos adultos ( $\geq 18$  anos) com diagnóstico de asma grave atendidos no ProAR. À proporção que os casos eram identificados, os controles também eram selecionados. O **Grupo Controle** foi formado por indivíduos sem diagnóstico de doenças respiratórias, acompanhantes dos participantes do Grupo Caso, residentes na mesma vizinhança e por aqueles que procuravam outros serviços no centro de saúde onde está instalada a sede do

ProAR. A participação dos indivíduos para a pesquisa foi voluntária e todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### *Coleta de Dados*

A coleta de dados foi dividida em etapas. A primeira consistia na aplicação de um questionário, em formato de entrevista, para obtenção de informações relacionadas às características socioeconômico-demográficas, hábitos e estilo de vida, história médica e odontológica, bem como o acesso aos cuidados de saúde bucal. Na segunda etapa, os indivíduos foram encaminhados para o exame periodontal completo, realizado por um único examinador (KS-M, periodontista), que desconhecia a condição de saúde respiratória dos participantes do estudo. O diagnóstico de asma grave foi realizado pelos médicos vinculados ao ProAR, responsáveis pelo acompanhamento dos indivíduos assistidos, e registrado em prontuário médico.

Os descritores clínicos periodontais: *profundidade de sondagem* (medida da margem gengival até a região mais profunda alcançada pela sonda), *medida de recessão gengival* (distância entre a junção cimento-esmalte e a margem gengival), *nível de inserção clínica* (somatório dos valores da profundidade de sondagem com a recessão gengival em cada sítio) e *sangramento à sondagem* (sangramento observado até 10 segundos após o exame de profundidade de sondagem) foram avaliados.

Todos os dentes presentes foram examinados, em seis sítios por dente: méso-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, médio-lingual, disto-lingual, exceto os terceiros molares, por meio do uso de uma sonda periodontal tipo Williams (Hufriedy, Chicago, IL, USA). O índice de placa visível também foi obtido em quatro sítios por dente (mesial, distal, vestibular, palatino/lingual) com o emprego da sonda para confirmar a presença do biofilme sobre a superfície do dente (AINAMO & BAY, 1975).

### *Definição da Variável Independente Principal - Periodontite e Variável Dependente - Asma Grave*

O indivíduo diagnosticado com periodontite (**variável independente principal**) apresentou no mínimo quatro dentes com um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm, nível de inserção clínica maior ou igual a 3 mm e sangramento à sondagem no mesmo sítio (GOMES-FILHO et al., 2007).

O diagnóstico da asma grave (**variável dependente**) foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma de 2012, com base no *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2012), classificando-a de acordo com a presença de sintomas diurnos, uso de broncodilatadores para alívio, limitações de atividades, exacerbação da asma, função pulmonar e nível de controle da asma.

#### *Definição das Covariáveis para Análise de Subcategorias*

As covariáveis a seguir foram selecionadas para a análise de subcategorias diante da não identificação de modificadores de efeito durante o emprego dos testes estatísticos, da importância epidemiológica desses fatores na associação entre a periodontite e a asma grave, bem como por apresentarem diferença estatisticamente significativa entre os grupos Caso e Controle. Ao se identificar mais de um fator com diferença estatisticamente significativa entre os grupos caso e controle, que faz mediação em eventos semelhantes (*variável proxi*), selecionou-se apenas um deles para a análise de subcategoria, representando a condição socioeconômica, demográfica, de estilo de vida, de condição de saúde e de cuidado com a saúde do grupo pesquisado.

Assim, foi explorada a influência do **hábito de respiração bucal** (autorreferência da presença do hábito no momento da coleta de dados – dicotomizada em sim ou não), da **idade** (idade em anos – dicotomizada em 18 a 39 anos e > 39 anos), da **renda familiar** (a soma dos salários dos membros da família, dividido pelo número de membros – dicotomizada em  $\leq 1$  salário mínimo e  $> 1$  salário mínimo), do **hábito de fumar no passado** (informação autorreferida – dicotomizada em sim ou não), da **hipertensão** (informação autorreferida – dicotomizada em sim ou não) e do **índice de massa corporal** (a razão entre o peso, em quilogramas, e a altura, em metros, elevada ao quadrado  $\text{Kg/m}^2$  - dicotomizada em  $< 25$  e  $\geq 25$ ), de acordo com as suas subcategorias.

#### *Análise Estatística*

A análise dos dados foi realizada com o uso do programa estatístico SPSS, versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e o SPSS Software v.21.0, IBM, Armonk, NY. Após a coleta de dados, uma análise descritiva foi realizada com a variável independente (periodontite) e a variável dependente (asma grave) e com todas as covariáveis avaliadas e consideradas de

interesse para a discussão. Frequências simples e medidas de tendência central foram obtidas. Para as variáveis categóricas foram obtidas frequências simples, e a diferença estatística foi calculada utilizando-se teste Qui-Quadrado. Para as variáveis contínuas periodontais foi utilizado o teste T de Student para comparações entre os grupos. Os pontos de corte empregados para definir as categorias das covariáveis foram determinados segundo estudos prévios sobre a temática ou de acordo com a distribuição desses fatores no presente estudo. O nível de significância empregado foi de  $p \leq 0,05$ .

A avaliação da associação entre periodontite e asma grave foi estimada por *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança a 95%. Análises estratificadas e de regressão logística foram realizadas. A presença de covariáveis modificadoras de efeito foi investigada pelo teste da razão de máxima verossimilhança ( $P < 0,05$ ) e a presença de fatores de confusão foi avaliada com o emprego da estratégia *backward*, considerando confundidora aquela covariável que produzisse uma alteração de, no mínimo, 10% na medida de associação.

Independentemente dos resultados dos testes estatísticos foram selecionadas, para o modelo final de análise, aquelas covariáveis confundidoras que têm influência tanto na periodontite quanto na asma grave, demonstrada em estudos prévios, gerando as *odds ratio* ajustadas e seus respectivos intervalos de confiança (95%).

Para as análises de subcategoria das covariáveis hábito de respiração bucal, idade, renda familiar, hábito de fumar no passado, hipertensão e índice de massa corporal, 24 modelos foram criados, 4 modelos por covariável, sendo dois modelos para cada estrato da covariável: um modelo bruto e um modelo ajustado. O teste de Hosmer-Lemeshow foi empregado para validar os modelos de análise da regressão logística utilizados, verificando-se a bondade dos ajustes dos modelos.

## **Resultados**

Um total de 706 participantes, 353 no grupo com asma grave (caso) e 353 no grupo sem asma (controle), 109 (15,4%) homens e 587 (84,6%) mulheres foram envolvidos neste estudo. No Grupo Caso, a média de idade e desvio padrão dos participantes foi de  $49,2 \pm 11,7$  anos, mediana de 49,0 anos, com um mínimo de 25 anos e um máximo de 89 anos. No Grupo Controle, a média de idade e desvio padrão dos participantes foi de  $44,5 \pm 12,5$  anos, mediana de 45 anos, com um mínimo de 18 anos e um máximo de 78 anos.

Algumas características gerais dos grupos em estudo estão apresentadas na Tabela 1, de acordo com o diagnóstico da presença de asma grave. Os grupos Caso e Controle apresentaram

diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) em relação às seguintes características, sendo mais frequentes entre os casos a presença de periodontite, de hipertensão, de obesidade, de faixa etária maior que 39 anos, de hábito de fumar no passado, de prática de atividade física e de hábito de respiração bucal, índice de massa corporal maior e igual a 25, renda familiar menor e igual a 1 salário mínimo, ao passo que o hábito de fumar no momento da coleta dos dados teve maior ocorrência entre os controles.

Características relacionadas à condição periodontal dos grupos em estudo estão apresentadas na Tabela 2. O Grupo Caso apresentou as piores condições, quando comparado ao Grupo Controle, com diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ): maior média de sangramento à sondagem, de índice de placa, de números de sítios com nível de inserção clínica de 5 mm e  $\geq 6$  mm, e de números de sítios com profundidade de sondagem  $\geq 4$  mm. Além disso, os casos apresentaram a menor média de dentes presentes e números de sítios com os menores níveis de gravidade do nível de inserção clínica: 1 a 2 mm e 3 a 4 mm.

Considerando-se que não foram identificadas covariáveis modificadoras de efeito ou mesmo confundidoras nas análises estratificada e multivariada, as seguintes covariáveis: sexo, idade, renda familiar, hábito de fumar no passado, hipertensão, prática de atividade física e índice de massa corporal, foram selecionadas como confundidoras para o modelo final de análise de regressão logística pelo conhecimento do papel que esses fatores têm, tanto na exposição quanto no desfecho em análise.

A Tabela 3 apresenta medidas da associação estratificadas por diferentes covariáveis, com o objetivo de explorar o efeito do hábito de respiração bucal, da idade, renda familiar, hábito de fumar no passado, hipertensão e índice de massa corporal na associação entre a periodontite e a asma grave. Todas as medidas apresentadas mostraram existir associação estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre periodontite e asma, independentemente da melhor ou pior condição relativa ao estrato da covariável avaliada, com incremento ou diminuição da *odds ratio*. A magnitude da associação bruta variou de  $OR_{bruta}$ : 2,72 a 5,05 e a ajustada de  $OR_{ajustada}$ : 2,64 a 5,26, reafirmando que, independentemente da análise de subcategorias empregada, a periodontite se apresentou como um fator independente fortemente associado com a asma grave.

O teste estatístico de Hosmer-Lemeshow foi aplicado para verificar a bondade de ajuste dos modelos de regressão empregados. O valor de  $P$  variou de 0,17 a 0,68 e a hipótese nula foi rejeitada, indicando a boa qualidade dos modelos de regressão trabalhados.



**Tabela 1** – Características Gerais (n[%]) dos Grupos em Estudo (N=706).

	Grupo Controle N =353 [N(%)]	Grupo Caso N = 353 [N(%)]	P
<b>Características da Condição Geral de Saúde</b>			
<b>Hipertensão</b>			
<i>Sim</i>	87 (24,6)	138 (38,9)	<0,01
<i>Não</i>	266 (75,4)	215 (61,1)	
<b>Diabetes</b>			
<i>Sim</i>	22 (6,2)	32 (9,1)	0,16
<i>Não</i>	331 (93,8)	321 (90,9)	
<b>Osteoporose</b>			
<i>Sim</i>	6 (1,7)	13 (3,7)	0,10
<i>Não</i>	347 (98,3)	340 (96,3)	
<b>Hipercolesterolemia</b>			
<i>Sim</i>	39 (11,0)	52 (14,7)	0,15
<i>Não</i>	314 (89,0)	301 (85,3)	
<b>Doença Cardiovascular</b>			
<i>Sim</i>	9 (2,5)	18 (5,1)	0,08
<i>Não</i>	344 (97,5)	335 (94,9)	
<b>Índice de Massa Corporal IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
< 25	122 (34,6)	86 (24,4)	0,04
≥ 25	231 (65,4)	267 (75,6)	
<b>Obesidade – IMC ≥ 30</b>			
<i>Sim</i>	96 (27,2)	135 (38,2)	0,02
<i>Não</i>	257 (72,8)	218 (61,8)	
<b>Características Demográficas</b>			
<b>Idade</b>			
<i>18- 39 anos</i>	131 (37,1)	76 (21,1)	<0,01
<i>&gt;39 anos</i>	222 (62,9)	277 (78,9)	
<b>Sexo</b>			
<i>Masculino</i>	46 (13,0)	63 (17,8)	0,08
<i>Feminino</i>	307 (87,0)	290 (82,2)	
<b>Raça Autorreferida</b>			
<i>Branco</i>	54 (15,1)	67 (19,0)	0,14
<i>Negro/Pardo</i>	299 (84,9)	286 (81,0)	
<b>Características Socioeconômicas</b>			
<b>Nível de Escolaridade</b>			
<i>≤ 4 anos de estudo</i>	243 (68,8)	240 (68,0)	0,83
<i>&gt;4 anos de estudo</i>	110 (31,2)	113 (32,0)	
<b>Densidade Domiciliar</b>			
<i>≤ 3 pessoas por domicílio</i>	187 (53,0)	196 (55,5)	0,47

<i>&gt; 3 pessoas por domicílio</i>	166 (47,0)	157 (44,5)	
<b>Situação Conjugal</b>			
<i>Com companheiro</i>	168 (47,6)	176 (49,9)	0,57
<i>Sem companheiro</i>	185 (52,4)	177 (50,1)	
<b>Renda Familiar</b>			
<i>≤ 01 salário mínimo</i>	67 (19,0)	137 (38,8)	<0,01
<i>&gt; 01 salário mínimo</i>	286 (81,0)	216 (61,2)	
<b>Características de Hábitos de Vida</b>			
<b>Hábito de Fumar Atual</b>			
<i>Sim</i>	23 (6,5)	4 (1,1)	<0,01
<i>Não</i>	330 (93,5)	349 (98,9)	
<b>Hábito de Fumar no Passado</b>			
<i>Sim</i>	57 (16,1)	84 (23,9)	<0,01
<i>Não</i>	276 (77,3)	269 (75,0)	
<b>Prática de Atividade Física</b>			
<i>Sim</i>	108 (30,6)	135 (38,2)	0,03
<i>Não</i>	245 (69,4)	218 (61,8)	
<b>Características do Cuidado com a Condição Bucal</b>			
<b>Última Visita ao Dentista</b>			
<i>Nunca ou ≥ 1 ano</i>	209 (59,2)	221 (62,6)	0,34
<i>&lt; 1 ano</i>	144 (40,8)	132 (37,4)	
<b>Respirador Bucal</b>			
<i>Sim</i>	151 (42,8)	280 (80,7)	<0,01
<i>Não</i>	202 (51,2)	73 (20,7)	
<b>Frequência da Escovação</b>			
<i>&lt; 3 vezes/dia</i>	167 (47,3)	147 (41,6)	0,12
<i>3 vezes/dia ou mais</i>	186 (52,7)	206 (58,4)	
<b>Uso do Fio Dental pelo menos uma vez ao dia</b>			
<i>Sim</i>	183 (51,8)	168 (47,6)	0,27
<i>Não</i>	170 (48,2)	185 (52,4)	

P: nível de significância  $\leq 0,05$ .

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

**Tabela 2** – Outras características relacionadas à condição periodontal dos grupos em estudo (N=706).

Parâmetros Clínicos Periodontais	Grupo Controle N = 353	Grupo Caso N = 353	P
<b>Sangramento à Sondagem (%)</b>			
Média ± DP	9,71 ± 14,9	18,5 ± 21,3	0,05
Mediana	3,7	9,7	
Mínimo-Máximo	0,0-100,0	0,0-100,0	
<b>Índice de Placa (%)</b>			
Média ± DP	28,7 ± 23,6	37,6 ± 27,4	<0,01
Mediana	22,2	28,6	
Mínimo-Máximo	0,0-100,0	0,0-100,0	
<b>Número de Dentes Presentes (n)</b>			
Média ± DP	23,2 ± 7,3	20,3 ± 8,3	0,02
Mediana	25,0	22,0	
Mínimo-Máximo	4-32	4-32	
<b>Número de Sítios com Nível de Inserção Clínica de 1 a 2 mm (n)</b>			
Média ± DP	9,16 ± 6,9	5,20 ± 5,9	<0,01
Mediana	8,0	3,0	
Mínimo-Máximo	0-27	0-27	
<b>Número de Sítios com nível de Inserção Clínica de 3 a 4 mm (n)</b>			
Média ± DP	8,63 ± 4,8	8,36 ± 5,6	0,03
Mediana	8,0	8,0	
Mínimo-Máximo	0-22	0-24	
<b>Número de Sítios com Nível de Inserção Clínica de 5 mm (n)</b>			
Média ± DP	1,38 ± 2,0	1,96 ± 2,12	<0,01
Mediana	1,0	1,0	
Mínimo-Máximo	0-12	0-10	
<b>Número de Sítios com Nível de Inserção Clínica ≥ 6 mm (n)</b>			
Média ± DP	1,17 ± 2,3	2,41 ± 3,6	<0,01
Mediana	0,0	1,0	
Mínimo-Máximo	0-13	0-21	
<b>Número de Sítios com Profundidade de Sondagem ≥ 4 mm (n)</b>			
Média ± DP	2,25 ± 3,9	4,45 ± 5,2	<0,01
Mediana	0,0	2,0	
Mínimo-Máximo	0-25	0-22	

P: nível de significância ≤ 0,05.

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

**Tabela 3** – Associação entre periodontite e asma grave estratificada por diferentes covariáveis: *odds ratio* (OR), bruta e ajustada, e intervalo de confiança a 95% (IC 95%). (N = 706).

Covariáveis	OR <sub>bruta</sub>	IC 95%	P	OR <sub>ajustada</sub>	IC 95%	P
<b>Hábito de Respiração Bucal</b>						
Não	3,47	1,85 – 6,52	< 0,01	3,07 <sup>1</sup>	1,55 – 6,11	< 0,01
Sim	3,62	2,23 – 5,87	< 0,01	3,32 <sup>1</sup>	2,00 – 5,51	< 0,01
<b>Idade</b>						
18 – 39	5,05	2,57 – 9,94	< 0,01	4,36 <sup>2</sup>	2,11 – 8,99	< 0,01
> 39	3,47	2,26 – 5,31	< 0,01	3,13 <sup>2</sup>	2,01 – 4,88	< 0,01
<b>Renda Familiar</b>						
> 1 salário mínimo	2,83	1,47 – 5,45	< 0,01	2,63 <sup>3</sup>	1,33 – 5,20	< 0,01
≤ 1 salário mínimo	4,06	2,62 – 6,28	< 0,01	3,74 <sup>3</sup>	2,38 – 5,89	< 0,01
<b>Hábito de Fumar no Passado</b>						
Não	3,59	2,38 – 5,39	< 0,01	3,14 <sup>4</sup>	2,05 – 4,81	< 0,01
Sim	3,75	1,66 – 8,49	< 0,01	2,70 <sup>4</sup>	1,12 – 6,48	0,03
<b>Hipertensão</b>						
Não	4,40	2,81 – 6,89	< 0,01	3,89 <sup>5</sup>	2,41 – 6,28	< 0,01
Sim	2,72	1,49 – 4,98	< 0,01	2,64 <sup>5</sup>	1,41 – 4,94	< 0,01
<b>Índice de Massa Corporal</b>						
< 25 kg/m <sup>2</sup>	4,66	2,33 – 9,32	< 0,01	5,26 <sup>6</sup>	2,43 – 11,40	< 0,01
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	3,53	2,32 – 5,36	< 0,01	3,04 <sup>6</sup>	1,96 – 4,71	< 0,01

O critério empregado de diagnóstico da presença de periodontite foi Gomes-Filho et al. (2007);

P: nível de significância ≤ 0,05.

OR<sub>Ajustada</sub><sup>1</sup> para: idade, sexo, renda familiar, hábito de fumar no passado, prática de atividade física, hipertensão, índice de massa corporal; OR<sub>Ajustada</sub><sup>2</sup> para: sexo, renda familiar, hábito de fumar no passado, prática de atividade física, hipertensão, índice de massa corporal; OR<sub>Ajustada</sub><sup>3</sup> para: idade, sexo, hábito de fumar no passado, prática de atividade física, hipertensão, índice de massa corporal; OR<sub>Ajustada</sub><sup>4</sup> para: idade, sexo, renda familiar, prática de atividade física, hipertensão, índice de massa corporal; OR<sub>Ajustada</sub><sup>5</sup> para: idade, sexo, renda familiar, hábito de fumar no passado, prática de atividade física, índice de massa corporal; OR<sub>Ajustada</sub><sup>6</sup> para: idade, sexo, renda familiar, hábito de fumar no passado, prática de atividade física, hipertensão.

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

## Discussão

De acordo com os principais achados do presente estudo, a periodontite se apresentou fortemente associada à asma grave, mesmo após análise de subcategorias de diferentes covariáveis e do devido tratamento para os fatores confundidores. Não foram encontrados estudos sobre a temática que ponderaram a magnitude da associação estratificada por diferentes fatores: hábito de respiração bucal, idade, renda familiar, hábito de fumar passado, hipertensão e índice de massa corporal. Somente um estudo identificado avaliou a medida de associação estratificada pelo hábito de respiração bucal isoladamente (GOMES-FILHO et al., 2013). Sendo assim, a presente investigação foi a primeira a executar este tipo de exploração para mais de uma covariável.

A realização de análise isolada de subcategorias tornou-se factível, pois tal método requer um tamanho de amostra suficiente para inferir sobre a magnitude da associação, sem

prejuízos à precisão. De acordo com o cálculo do tamanho mínimo da amostra para o presente estudo, apenas 304 indivíduos eram necessários para compor ambos os grupos, mesmo adotando-se parâmetros estatísticos mais rigorosos àqueles habitualmente empregados (um poder de estudo e nível de confiança de 99%). No entanto, a amostra final do estudo foi composta por 706 participantes, tamanho que permitiu a estratificação da medida de associação, segundo as covariáveis, sem comprometer a precisão dos resultados.

Para a seleção dos fatores empregados na exploração das medidas de associação estrato-específicas, foram adotados os seguintes critérios: ao se identificar mais de um fator com diferença estatisticamente significativa entre os grupos Caso e Controle, que fazem a mediação em eventos semelhantes, ou seja quando eram *proxi*, selecionou-se apenas um deles.

Por exemplo, daquelas relacionadas à condição socioeconômica foram considerados no estudo: nível de escolaridade, renda familiar e densidade domiciliar; já para a condição de saúde consideraram-se: osteoporose, hipertensão e diabetes. Desse modo, apenas um deles foi escolhido para a análise de subcategoria, representando a condição socioeconômica (renda familiar), demográfica (idade), de estilo de vida (hábito de fumar no passado), de condição de saúde (hipertensão) e de cuidado com a saúde (índice de massa corporal) do grupo pesquisado.

Além dos fatores supracitados, o hábito de respiração bucal foi incluído, pois foi um único explorado em análise de subgrupos na literatura sobre a temática. Assim, sua seleção permitiu o confronto de resultados com o estudo prévio (GOMES-FILHO et al., 2013).

A magnitude da associação bruta se manteve forte também para todas as medidas estratificadas para as covariáveis consideradas. Além disso, a força da associação e sua precisão nas diferentes subcategorias não foram comprometidas pelos ajustes realizados para neutralizar a influência dos confundidores.

Os achados da exploração do efeito das covariáveis na associação em estudo demonstraram que metade das medidas de associação, para os estratos considerados de pior condição, se mantiveram mais elevadas quando comparadas àqueles estratos opostos. Por exemplo, a medida de associação da subcategoria com o hábito de respiração bucal foi maior em relação àquela subcategoria sem o referido hábito. E, mesmo assim, a associação se manteve forte para os dois estratos. Achados semelhantes foram encontrados no estudo realizado por Gomes-Filho et al. (2013). Igual raciocínio pode ser feito para o subgrupo com menor renda familiar ( $\leq 1$  salário mínimo) e com hábito de fumar no passado.

Por outro lado, para os estratos de maior faixa etária, de presença de hipertensão e com sobrepeso e obesidade ( $\geq 25$ ), apresentaram-se medidas brutas e ajustadas menores que os estratos opostos, no entanto também foi observada uma associação forte entre a periodontite e a asma grave.

Esses achados reforçam a evidência da associação, reafirmando que as covariáveis exploradas não interferiram na associação positiva da periodontite com a asma grave. Em realidade, houve uma variação das medidas estrato-específicas para mais ou para menos, sem que, no entanto, alterasse a existência de associação que, por toda a análise de subcategoria, se apresentou forte.

O conhecimento sobre a influência de determinados fatores, tanto na progressão da periodontite quanto no desenvolvimento da asma, permitiu que os seguintes confundidores fossem considerados e selecionados para cada modelo ajustado: idade, sexo, renda familiar, hábito de fumar no passado, prática de atividade física, hipertensão, índice de massa corporal, muito embora os procedimentos de análise dos dados não tenham identificado estatisticamente a presença de covariáveis confundidoras.

A escolha inicial das possíveis variáveis de confusão foi fundamentada, em princípio, pelo seu reconhecimento em investigações epidemiológicas anteriores, com objetivos similares aos do presente estudo, apenas quatro (GOMES-FILHO et al. 2013; MEHTA A. et al., 2009; HUJOEL et al., 2008; FRIEDRICH et al., 2006), sendo investigadas, tanto quanto possível, as bases biológicas que explicassem suas associações com a variável desfecho e com a exposição. Por exemplo, para a covariável idade é reconhecido que a prevalência de periodontite é maior em grupos com faixas etárias mais elevadas (BRASIL, 2010), da mesma forma que a frequência de asma grave também se eleva em determinados grupos etários (CAZZOLA et al., 2011).

A despeito dos avanços metodológicos obtidos com a presente investigação, algumas limitações merecem ser salientadas. As informações autorreferidas obtidas no presente desenho de estudo de caso-controle podem ter sofrido a influência do tempo, havendo distorção involuntária da realidade, devido ao caráter retrospectivo do estudo, incorrendo assim no viés de memória. Além disso, muitos outros fatores que poderiam estar associados, tanto à periodontite quanto à asma grave, podem não ter sido avaliados. E, também, não pode ser excluída a possibilidade de associação espúria entre as duas condições, devido a fatores de confusão não mensurados.

Desse modo, os resultados apresentados apontam para existência de associação positiva entre a periodontite e a asma grave, independentemente da presença das covariáveis exploradas. Estudos adicionais sobre o tema se mostram necessários para confirmar os presentes achados, além de contribuir para o conhecimento sobre o papel desses fatores na multicausalidade do processo de saúde-doença.

## **Conclusão**

Os achados da presente investigação demonstraram uma forte associação entre periodontite e asma grave, mesmo após a análise de subcategorias com diferentes covariáveis, reafirmando que a periodontite se mostrou como um fator independente associado à asma grave, melhorando o entendimento dessa associação frente a alguns fatores de riscos importantes e seus diferentes estratos.

## Artigo 03

### **Periodontite e sua relação com diferentes tipos de asma.**

**Kaliane Rocha Soledade Marques; Isaac Suzart Gomes-Filho; Simone Seixas da Cruz.**

#### **Introdução**

A asma configura-se em uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por uma resposta brônquica exacerbada a estímulos, levando à limitação reversível aos fluxos aéreos, sibilância, tosse e episódios de respiração ofegante e curta (GINA, 2012). É considerada uma síndrome complexa, sendo caracterizada pela sua dificuldade na determinação de um único critério de diagnóstico e classificação quanto aos níveis de controle da doença.

Estima-se que 300 milhões de indivíduos no mundo possuem algum tipo de asma (THOMAS et al., 2010). No Brasil, os indicadores apontam que a doença respiratória acomete entre 5% e 10% da população (SBPT, 2012). Dentre os indivíduos com asma, 10% apresentam a forma grave da doença, causando impactos econômicos e sociais negativos e resultando em um ônus desproporcional na utilização dos serviços de saúde, na redução da qualidade de vida e no sofrimento humano imensurável, devido à asfixia recorrente (FERNANDES et al., 2014).

A asma pode ser classificada como leve (ou intermitente) e grave. O tipo leve exibe bom controle em longo prazo, necessitando de baixa intensidade de tratamento, a exemplo da pouca necessidade apresentada para uso de medicações de resgate. Já a asma grave é de difícil controle, podendo resultar em exacerbações dos sinais e sintomas, com risco de morte, devido à asfixia recorrente, requerendo uma alta intensidade de tratamento, por exemplo, com o emprego de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado à agonista-b2 de longa duração com ou sem antileucotrienos e/ou teofilina (NASCIMENTO-SAMPAIO et al., 2015).

O tipo grave pode ser ainda classificado em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada, segundo o alívio dos sintomas, da necessidade de medicação de alívio, da limitação de atividades físicas e da intensidade da limitação ao fluxo aéreo nas últimas quatro semanas que antecedem o diagnóstico (GINA, 2012).

Nos estudos encontrados (YAGHOBEE et al., 2008; STENSON et al., 2010; FRIEDRICH et al., 2006; MEHTA et al., 2009), que investigaram a associação entre indivíduos expostos à periodontite e a presença de asma (efeito), em sua grande maioria, não está claro o



tipo de asma investigada e seus critérios de diagnóstico. A maioria dos estudos utiliza como critério de classificação o uso regular de determinado tipo de medicação, definindo os participantes com diagnóstico ou não da doença (STENSON et al., 2010; MEHTA et al., 2009; HUJOEL et al., 2008). Apenas dois estudos encontrados se referem aos critérios de diagnóstico preconizados pela *Global Initiative for Asthma* (2012), selecionando somente indivíduos com diagnóstico da inflamação brônquica do tipo asma grave (GOMES-FILHO et al., 2013; FRIEDRICH et al., 2006).

Nas conclusões desses estudos, alguns encontraram associação positiva entre a periodontite e a asma, porém outros não verificaram tal associação (GOMES-FILHO et al., 2013; STENSON et al., 2010; HUJOEL et al., 2008; YAGHOBEE et al., 2007; FRIEDRICH et al., 2006; LAURIKAINEN & KUUSISTO, 1998). Tal dissenso pode ter a influência da classificação do tipo de asma avaliada. Na tentativa de contribuir para essa lacuna do conhecimento, diante dos distintos tipos de asma que representam condições clínicas diversas, o presente estudo estimou a associação entre periodontite e diferentes tipos de asma: leve, grave controlada, grave parcialmente controlada e grave não controlada.

## **Materiais e Métodos**

### *Desenho do Estudo*

Um estudo caso-controle, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira/Universidade Federal da Bahia (CONEP nº 15782), foi realizado em indivíduos atendidos no Programa para Controle da Asma na Bahia (ProAR), na cidade de Salvador, Bahia, Brasil, no período de março de 2012 a março de 2015.

### *Cálculo do Tamanho da Amostra*

Para o cálculo do tamanho mínimo da amostra, empregou-se nível de confiança de 95%, poder do estudo de 95%, a menor frequência de periodontite entre os Grupos Casos de 48,9%, a frequência de periodontite de 30,34% entre os indivíduos sem o diagnóstico de asma (Grupo Controle), de acordo com dados obtidos em estudo piloto com indivíduos atendidos pelo ProAR. Respeitando-se a proporção de 1 caso para 2,5 controles (1:2,5), o número mínimo estimado de indivíduos para cada **Grupo Caso** (indivíduos com diagnóstico de asma grave – controlada, parcialmente controlada e não controlada – e asma leve) foi da ordem de 131, sendo que no **Grupo Controle** (indivíduos sem diagnóstico de asma) esse número mínimo foi de 328.

### *Seleção dos Grupos do Estudo*

A participação dos indivíduos no estudo foi voluntária, sendo a eles esclarecidas as etapas da investigação. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os grupos casos foram divididos de acordo com o diagnóstico da asma: **Grupo Caso I** – indivíduos com asma leve; **Grupo Caso II** – indivíduos com asma grave controlada; **Grupo Caso III** – indivíduos com asma grave parcialmente controlada e **Grupo Caso IV** – indivíduos com asma grave não controlada. À medida que os grupos casos eram identificados entre os indivíduos atendidos no ProAR, o Grupo Controle também era selecionado. O **Grupo Controle** foi composto por indivíduos sem diagnóstico da doença respiratória, acompanhantes dos indivíduos do Grupo Caso, residentes na mesma vizinhança e por aqueles que procuravam os serviços no centro de saúde. Todos os participantes possuíam idade  $\geq 18$  anos, com pelo menos quatro dentes presentes para assegurar as medidas da condição periodontal.

### *Procedimentos de Coleta de Dados*

Informações sobre as características socioeconômico-demográficas, condição de saúde, hábitos de vida e atenção odontológica e prática de higiene bucal foram obtidas com a aplicação de um questionário, em forma de entrevista, pelo próprio examinador. Em seguida os participantes foram submetidos a um exame bucal completo realizado por um único examinador (KS-M), previamente treinado por periodontista experiente (ISG-F), antes do início da coleta de dados, e que desconhecia a condição de saúde respiratória dos participantes do estudo. Os índices Kappa intra e interexaminador obtidos demonstraram boa concordância das medidas clínicas (BULMAN; OSBORN, 1989).

No exame bucal foi realizada a avaliação da condição periodontal com exame de todos os dentes, exceto dos terceiros molares, com o emprego de sonda periodontal do tipo Williams (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA), dos seguintes descritores clínicos: medida de recessão, profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de sangramento à sondagem e índice de placa visível.

A profundidade de sondagem foi medida observando-se a distância entre a margem gengival e o ponto de maior penetração da sonda milimetrada. A medida de recessão correspondeu à distância entre a margem gengival e a junção cimento-esmalte. O nível de inserção clínica foi obtido pelo somatório das medidas de profundidade de sondagem e de recessão gengival, em seis sítios por dente: méso-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, médio-lingual e disto-lingual. O índice de sangramento à sondagem foi obtido

após a verificação de presença de sangramento à sondagem nos mesmos sítios acima referidos, 10 segundos depois do exame de profundidade de sondagem. A presença de placa visível foi confirmada com o emprego da sonda sobre a superfície dentária para a verificação da presença do biofilme dentário em quatro sítios por dente: mesial, vestibular, distal e lingual.

#### *Exposição - Periodontite*

O diagnóstico de periodontite foi realizado por meio de dois critérios: No critério 1, os indivíduos que possuíam  $\geq 4$  dentes com  $\geq 1$  sítios com profundidade de sondagem  $\geq 4$  mm, nível de inserção clínica  $\geq 3$  mm e sangramento à sondagem no mesmo sítio (GOMES-FILHO et al., 2007) tiveram o diagnóstico de **periodontite**.

No critério 2 (PAGE & EKE, 2007; EKE et al., 2012), foram considerados com diagnóstico de **periodontite** os indivíduos que apresentaram pelos menos uma das três condições: a) indivíduo que apresentou  $\geq 2$  sítios interproximais com nível de inserção clínica  $\geq 6$  mm, em dentes diferentes, e  $\geq 1$  sítio interproximal com profundidade de sondagem de 5 mm; b) indivíduo que apresentou  $\geq 2$  sítios interproximais com nível de inserção clínica  $\geq 4$  mm ou  $\geq 2$  sítios interproximais com profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm, em dentes diferentes; c) indivíduo que apresentou  $\geq 2$  sítios interproximais com nível de inserção clínica  $\geq 3$  mm e  $\geq 2$  sítios interproximais com profundidade de sondagem  $\geq 4$  mm em dentes diferentes ou 1 sítio com profundidade de sondagem  $\geq 5$  mm.

#### *Efeito – Asma*

O diagnóstico da asma leve e da asma grave seguiu os critérios estabelecidos pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2012) e foi realizado pelos médicos vinculados ao ProAR, responsáveis pelo acompanhamento dos indivíduos assistidos. Os indivíduos classificados como **asma leve** não faziam uso de corticoide oral ou inalado, cromoglicato dissódico, nedocromil, teofilina, antileucotrienos e beta-2 de longa duração. Os indivíduos considerados portadores de asma grave apresentaram um ou dois dos parâmetros descritos no Quadro 01, sendo classificados segundo o grau de controle da asma grave em três tipos: **asma grave controlada**, **asma grave parcialmente controlada** e **asma grave não controlada**.

## *Análise dos Dados*

Análise descritiva foi realizada da variável exposição principal (periodontite) e de todas as covariáveis consideradas no estudo, de acordo com os grupos de comparação: controle e caso (asma leve, asma grave: controlada, parcialmente controlada e não controlada). As covariáveis foram distribuídas e descritas segundo as características socioeconômico-demográficas, hábitos de vida, de saúde bucal, relacionadas com as condições gerais de saúde e com a condição periodontal. Medidas de frequência simples e de tendência central foram obtidas. Análise bivariada foi realizada usando-se o teste Qui Quadrado para variáveis categóricas e teste T de Student para variáveis contínuas, com nível de significância de 5%, visando estimar o efeito das covariáveis entre os casos e controle.

A avaliação da associação entre a periodontite e os diferentes tipos de asma foi estimada pela *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95%. Análises estratificada e de regressão logística foram realizadas. A presença de covariáveis modificadoras de efeito foi investigada usando-se o teste de razão de máxima verossimilhança ( $p < 0.05$ ). A presença de covariáveis confundidoras foi avaliada por meio da estratégia de *backward*. Se uma covariável produzisse uma alteração de, no mínimo, 10% na medida de associação, ela era confirmada como confundidora.

Aquelas covariáveis que têm influência, tanto na periodontite quanto nos diferentes tipos de asma, foram consideradas como covariáveis confundidoras. Para o estudo, 16 modelos foram realizados, sendo quatro modelos por tipo de asma (leve, grave controlada, grave parcialmente controlada e grave não controlada), dois modelos para cada critério de diagnóstico de periodontite (GOMES-FILHO et al., 2007 e PAGE & EKE, 2007; EKE et al., 2012), sendo um modelo bruto e um modelo ajustado.

O teste de Hosmer-Lemeshow foi aplicado para verificar o diagnóstico de bondade de ajuste do modelo. Os resultados foram analisados usando-se dois programas estatísticos: Stata Data Analysis and Statistical Software, StataCorp LP, College Station, TX e o SPSS Software v.21.0, IBM, Armonk, NY.

**Quadro 1** - Classificação quanto aos níveis de controle da asma

<b>Avaliação do Controle Clínico da Asma</b>			
<b>Parâmetros</b>	<b>Asma Controlada</b>	<b>Asma Parcialmente Controlada</b>	<b>Asma não Controlada</b>
	Todos os parâmetros abaixo	Um ou dois parâmetros abaixo	Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
<b>Sintomas Diurnos</b>	Nenhum ou $\leq 2$ por semana	Três ou mais por semana	
<b>Limitação da Atividade</b>	Nenhuma	Qualquer	
<b>Sintomas/Despertares noturnos</b>	Nenhum	Qualquer	
<b>Necessidade de Medicação de Alívio</b>	Nenhuma ou $\leq 2$ por semana	Três ou mais por semana	
<b>Função Pulmonar (PFE ou VEF<sub>1</sub>)</b>	Normal	< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)	
<b>Avaliação dos Riscos Futuros</b> (Exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)			

\*PFE = Pico de fluxo expiratório, \*\*VEF<sub>1</sub> = Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: *Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012.*

## Resultados

A amostra final do presente estudo foi composta por um **Grupo Controle**, com 353 indivíduos, e quatro grupos caso, com 141 participantes em cada grupo, assim distribuídos: **Grupo Caso I – Asma Leve; Grupo Caso II – Asma Grave Controlada; Grupo Caso III – Asma Grave Parcialmente Controlada e Grupo Caso IV – Asma Grave não Controlada**, totalizando 564 casos. Os 917 participantes da amostra final, 139 (15,2%) homens e 778 (84,8%) mulheres, apresentaram uma média de idade e desvio padrão de  $46,3 \pm 12,9$  anos, mediana de 47,0 anos, com um mínimo de 18 anos e um máximo de 89 anos.

Os fatores que caracterizam os participantes do presente estudo estão descritos nas Tabelas 1, 2 e 3, segundo os grupos caso (asma leve e diferentes tipos de asma grave) e controle (sem diagnóstico de asma). Apenas a idade ( $p \leq 0,05$ ) apresentou diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos de comparação. A faixa etária  $> 39$  anos foi mais frequente em todos os grupos casos de asma grave (II, III e IV), quando comparada ao Grupo Controle. Por outro lado, para o referido estrato de idade, o Grupo Caso I - asma leve teve menor frequência que o Grupo Controle.

Quanto às características relacionadas à condição periodontal dos participantes (Tabela 4), o índice de placa, de sangramento à sondagem, dentes com nível de inserção clínica de 1 a

2 mm e com profundidade de sondagem  $\geq 4$  mm e presença de periodontite, apresentaram diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos casos, quando comparados ao controle. Essas diferenças ocorreram devido às maiores frequências desses descritores terem sido nos grupos casos II, III e IV (asma grave), quando comparados ao Grupo Controle. No Grupo Caso I (asma leve), a frequência dos referidos descritores sempre foi inferior àquela observada no Grupo Controle, exceto para o critério de diagnóstico de periodontite de Gomes-Filho et al. (2007), quando a ocorrência da periodontite foi de 15,3% no Grupo Controle, 16,3% no Grupo Caso I (asma leve), 44,7% nos grupos caso II e IV (asma grave controlada e não controlada) e 58,9% no Grupo Caso III (asma grave parcialmente controlada).

As medidas para a associação entre a presença de periodontite e asma leve (Modelo 1), asma grave controlada (Modelo 2), asma grave parcialmente controlada (Modelo 3) e asma grave não controlada (Modelo 4) estão apresentadas na Tabela 5, segundo o diagnóstico de presença de periodontite por Gomes-Filho et al. (2007); Page & Eke (2007); Eke et al. (2012).

As medidas brutas de todos os modelos de associação entre a periodontite e a asma grave, independentemente do nível de controle, apresentaram associação positiva estatisticamente significativa para os dois critérios de diagnóstico de periodontite. A magnitude da associação variou de  $OR_{bruta} = 2,80$  a  $7,92$  ( $p < 0,01$ ), sendo que a maior medida foi encontrada no Modelo 3, da Periodontite e Asma Grave Parcialmente Controlada e a menor no Modelo 4, da Periodontite e Asma Grave Não Controlada, para ambos os critérios de diagnósticos de periodontite.

Por outro lado, a medida bruta para o modelo de associação entre a periodontite e a asma leve, para o critério de diagnóstico de periodontite de Gomes-Filho et al. (2007), não mostrou associação ( $p > 0,05$ ), ao passo que, para o critério de Page & Eke (2007); Eke et al. (2012), a medida apresentou associação negativa estatisticamente significativa:  $OR_{bruta\_1} = 0,58$ , IC95%:  $[0,39 - 0,86]$ ,  $p = 0,01$ .

Nas análises estratificada e multivariada não foram encontradas covariáveis modificadoras de efeito e tampouco confundidoras. Porém, em virtude da influência na associação em estudo das covariáveis sexo, idade, nível de escolaridade, hábito de fumar no passado, hipertensão, prática de atividade física e índice de massa corporal, elas foram consideradas como confundidoras e incluídas no modelo final da análise de regressão logística, para obtenção da medida de associação ajustada.

A medida ajustada para o modelo de associação entre a periodontite e a asma leve, para o critério de diagnóstico de periodontite de Gomes-Filho et al. (2007), confirmou a inexistência de associação, ao passo que, para o critério de Page & Eke (2007); Eke et al. (2012), a medida

perdeu a associação, demonstrando que no referido modelo, para ambos os critérios de diagnóstico, as medidas não mostraram associação ( $p > 0,05$ ).

Para os modelos ajustados entre a periodontite e a asma grave, independentemente do nível de controle e do critério de diagnóstico de periodontite, todas as medidas confirmaram a associação, estatisticamente significativa. Após os devidos ajustes, as medidas de associação apresentaram uma redução em relação à medida bruta, com uma variação da magnitude de  $OR_{ajustada} = 2,06$  a  $7,02$  ( $p < 0,01$ ). Os valores da maior e menor medida ajustada acompanharam o resultado da medida bruta e foram observados nos modelos 3 e 4, respectivamente. Elas demonstraram que entre os participantes com periodontite, a probabilidade de terem asma grave foi quase duas a sete vezes maior que entre aqueles sem a periodontite, reafirmando que a periodontite é um fator independente associado com a asma grave controlada, parcialmente controlada e não controlada.

O teste estatístico de Hosmer-Lemeshow foi aplicado para verificar a bondade de ajuste dos oito modelos de regressão empregados. O valor de  $P$  variou de 0,10 a 0,88 e a hipótese nula foi rejeitada, indicando a boa qualidade dos modelos de regressão trabalhados.

**Tabela 1** – Características socioeconômico-demográficas entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma leve e grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma) - N=917.

	Grupo Controle N = 353		Grupo Caso I - Asma Leve N = 141			Grupo Caso II - Asma Grave Controlada N = 141			Grupo Caso III - Asma Grave Parcialmente Controlada N = 141			Grupo Caso IV - Asma Grave não Controlada N = 141		
	N	%	N	%	P	N	%	P	N	%	P	N	%	P
<b>Idade</b>														
18- 39 anos	131	37,1	73	52,1	<0,01	21	14,9	<0,01	33	23,4	0,04	22	15,8	<0,01
>39 anos	222	62,9	68	47,9		120	85,1		108	76,6		119	84,2	
<b>Sexo</b>														
Masculino	47	13,3	21	14,9	0,95	27	19,1	0,14	27	19,1	0,14	17	11,4	0,19
Feminino	306	86,7	120	85,1		114	80,9		114	80,9		124	88,6	
<b>Raça/Cor da pele</b>														
Branca	53	15,1	23	15,7	0,32	38	27,0	0,01	29	20,6	0,54	32	22,1	0,01
Negra/Parda	300	84,9	118	84,3		103	73,0		112	79,4		109	77,9	
<b>Nível de Escolaridade</b>														
≤ 4 anos de estudo	243	68,8	132	93,6	<0,01	70	49,6	<0,01	58	41,1	<0,01	89	63,6	0,74
> 4 anos de estudo	110	31,2	9	6,4		71	50,4		83	58,9		52	36,4	
<b>Densidade Domiciliar</b>														
≤ 3 pessoas por domicílio	188	53,3	87	61,7	0,26	86	61,0	0,35	90	63,8	0,09	77	55,0	0,53
> 3 pessoas por domicílio	165	46,7	54	38,3		55	39,0		51	36,2		64	45,0	
<b>Situação Conjugal</b>														
Com companheiro	168	47,6	65	46,1	0,60	70	49,6	0,70	71	50,4	0,57	72	51,4	0,91
Sem companheiro	185	52,4	76	53,9		71	50,4		70	49,6		69	48,6	
<b>Renda Familiar</b>														
≤1 salário mínimo	67	19,0	41	29,1	0,63	76	53,9	<0,01	61	43,3	<0,01	48	33,6	0,44
> 1 salário mínimo	286	81,0	100	70,9		65	46,1		80	56,7		93	66,4	
<b>Moradia</b>														
Própria	283	80,2	110	78,0	0,52	121	85,8	0,06	106	75,2	0,12	113	80,7	0,82
Não própria	70	19,8	31	22,0		20	14,2		35	24,8		28	19,3	

P: nível de significância ≤ 0,05.

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.



**Tabela 2** – Características relacionadas com hábitos de vida e de saúde bucal entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma leve e grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma) - N=917.

	Grupo Controle N =353			Grupo Caso I Asma Leve N = 141			Grupo Caso II Asma Grave Controlada N = 141			Grupo Caso III Asma Grave Parcialmente Controlada N = 141			Grupo Caso IV Asma Grave não Controlada N = 141		
<i>Hábito de Fumar Atual</i>	N	%	P	N	%	P	N	%	P	N	%	P	N	%	P
Sim	23	6,5	0,64	4	2,8	0,01	0	0,0	0,64	4	2,8	0,05	1	0,7	0,05
Não	330	93,5		137	97,2		141	100,0		137	99,3		140	99,3	
<i>Hábito de Fumar no Passado</i>															
Sim	57	16,1	0,66	107	75,9	<0,01	98	69,5	0,66	102	72,3	0,08	102	72,3	0,08
Não	273	77,3		30	22,0		43	60,5		35	24,8		38	27,0	
Não se aplica	23	6,5		4	2,1		0	0,0		4	2,8		1	0,7	
<i>Atividade Física Regular</i>															
Sim	110	31,2	0,62	45	31,9	0,51	51	36,2	0,07	57	40,4	0,66	45	31,9	0,66
Não	243	68,8		96	68,1		90	63,8		84	59,6		96	68,1	
<i>Consulta Regular ao Cirurgião-dentista</i>															
Sim	168	47,6	0,01	81	57,4	0,15	75	53,2	0,25	55	39,0	0,13	59	41,8	0,13
Não	185	52,4		60	42,6		66	46,8		86	61,0		82	58,2	
<i>Última Consulta ao Cirurgião-dentista</i>															
Nunca ou ≥ 1 ano	205	58,1	0,03	72	51,1	0,21	77	54,6	0,01	98	69,5	0,12	92	65,2	0,12
< 1 ano	148	41,9		69	48,9		64	45,4		43	30,5		49	34,8	
<i>Orientações de Saúde Bucal</i>															
Sim	271	76,8	0,03	118	83,7	0,37	104	73,8	0,81	107	75,9	0,37	104	73,8	0,37
Não	82	23,2		23	16,3		37	26,2		34	24,1		37	26,2	
<i>Hábito de Respiração Bucal</i>															
Sim	152	43,1	0,16	102	72,3	<0,01	114	80,9	<0,01	118	83,7	<0,01	132	93,6	<0,01
Não	201	56,9		39	27,7		27	19,1		23	16,3		9	6,4	
<i>Frequência da Escovação Dentária</i>															
< 3 vezes ao dia	167	47,3	0,69	63	44,7	0,88	66	46,8	0,74	67	47,5	0,56	79	56,0	0,56
≥ 3 vezes/dia	186	52,7		78	55,3		75	53,2		74	52,5		62	44,0	
<i>Uso de Fio Dental</i>															
Sim	185	52,4	0,16	78	55,3	0,75	72	51,1	0,13	62	44,0	0,04	59	41,8	0,04
Não	168	47,6		63	44,7		69	48,9		79	56,0		82	58,2	
<i>Uso de Antisséptico Bucal</i>															
Sim	147	41,6	0,85	57	40,4	0,19	49	34,8	0,26	62	44,0	0,26	50	35,5	0,26
Não	206	58,4		84	59,6		92	65,2		79	56,0		91	64,5	
<i>Troca de Escova de Dentes</i>															
< 4 meses	226	64,0	0,02	104	73,8	0,08	83	58,9	0,33	97	68,8	0,34	87	61,7	0,34
≥ 4 meses	127	36,0		37	26,2		58	41,1		44	31,2		54	38,3	

P: nível de significância  $\leq 0,05$ .

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

**Tabela 3** – Características relacionadas com as condições gerais de saúde avaliadas entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma leve e grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma) - N=917.

	Grupo Controle N = 353			Grupo Caso I Asma Leve N = 141			Grupo Caso II Asma Grave Controlada N = 141			Grupo Caso III Asma Grave Parcialmente Controlada N = 141			Grupo Caso IV Asma Grave não Controlada N = 141		
	N	%		N	%	P	N	%	P	N	%	P	N	%	P
<b>Hipertensão</b>															
Sim	87	24,6		29	20,6	<0,01	54	38,6	0,05	53	37,6	0,09	73	51,8	<0,01
Não	266	75,4		112	79,4		86	61,4		88	62,4		68	48,2	
<b>Diabetes</b>															
Sim	22	6,2		7	5,0	0,24	14	9,9	0,19	12	8,5	0,55	12	8,5	0,55
Não	331	93,8		134	95,0		127	90,1		189	91,5		129	91,5	
<b>Osteoporose</b>															
Sim	6	1,7		2	1,4	0,13	9	6,4	0,05	9	6,4	0,05	7	5,0	0,34
Não	347	98,3		139	98,6		132	93,6		132	93,6		134	95,0	
<b>Doenças renais</b>															
Sim	4	1,1		1	0,7	0,64	2	1,4	0,68	2	1,4	0,68	1	0,7	0,64
Não	349	98,8		140	99,3		139	98,6		139	98,6		140	99,3	
<b>Hipercolesterolemia</b>															
Sim	40	11,3		15	10,6	0,24	22	15,6	0,48	22	15,6	0,48	26	18,4	0,78
Não	313	88,7		126	89,4		119	84,4		119	84,4		115	81,6	
<b>Doença Cardiovascular</b>															
Sim	9	2,5		2	1,4	0,09	5	3,5	0,75	8	5,7	0,28	13	9,2	<0,01
Não	344	97,5		139	98,6		136	96,5		133	94,3		128	90,8	
<b>IMC (peso/altura<sup>2</sup>)</b>															
< 25	121	34,3		53	37,6	0,02	42	29,8	0,97	35	24,8	0,17	21	14,9	<0,01
≥ 25	232	65,7		88	62,4		99	70,2		106	75,2		120	85,1	
<b>Obesidade</b>															
Sim	97	27,5		34	24,1	0,04	42	29,8	0,65	52	36,9	0,13	65	46,1	<0,01
Não	256	72,5		107	75,9		99	70,2		89	63,1		76	53,9	

P: nível de significância  $\leq 0,05$ .

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

**Tabela 4** – Características relacionadas com a condição periodontal entre casos (indivíduos com diagnóstico de asma leve e grave) e controles (indivíduos sem diagnóstico de asma grave) - N=917.

	<b>Grupo Controle</b> N = 353		<b>Grupo Caso I</b> Asma Leve N = 141		<b>Grupo Caso II</b> Asma Grave Controlada N = 141		<b>Grupo Caso III</b> Asma Grave Parcialmente Controlada N = 141			<b>Grupo Caso IV</b> Asma Grave não Controlada N = 141										
<b>Dentes Presentes</b>			<b>P</b>		<b>P</b>		<b>P</b>			<b>P</b>										
Média ± DP	23,2 ± 7,3		25,4 ± 6,5		<0,01		20,3 ± 7,8		0,098			19,87 ± 8,1		<0,01		18,8 ± 7,9		<0,01		
Mediana	25,0		27,0				24,0					21,0				24,0				
Min-Max	4-32		4-32				4-32					5-32					4-32			
<b>IP (%)</b>																				
Média ± DP	28,6 ± 23,6		25,2 ± 19,9		<0,01		40,7 ± 28,7		<0,01			49,3 ± 39,4		<0,01			44,2 ± 29,2		<0,01	
Mediana	22,0		19,7		<0,01		33,7		<0,01			50,0		<0,01			36,8		<0,01	
Min-Max	0-100		0-94,2				0-100					2,5-100					3,0-100			
<b>SS (%)</b>																				
Média ± DP	9,5 ± 14,8		8,9 ± 13,0		<0,01		19,4 ± 21,4		<0,01			25,9 ± 21,7		<0,01			20,9 ± 22,5		<0,01	
Mediana	3,7		3,6		<0,01		11,1		<0,01			19,6		<0,01			13,2		<0,01	
Min-Max	0-100		0-73,8				0-100					0-80					0-100			
<b>Dentes com NIC 1 a 2 mm (n)</b>																				
Média ± DP	9,2 ± 6,9		10,8 ± 7,5		<0,01		4,40 ± 4,9		<0,01			3,0 ± 4,4		<0,01			4,3 ± 5,1		<0,01	
Mediana	8,0		11,0		<0,01		3,0		<0,01			1,0		<0,01			3,0		<0,01	
Min-Max	0-27		0-27				0-24					0-22					0-24			
<b>Dentes com NIC 3 a 4 mm (n)</b>																				
Média ± DP	8,6 ± 4,7		9,46 ± 5,8		0,13		8,9 ± 5,2		0,50			8,7 ± 5,4		0,74			8,1 ± 5,6		0,23	
Mediana	8,0		8,0				8,0					9,0					8,0			
Min-Max	0-22		0-25				0-25					0-23					0-23			
<b>Dentes com NIC 5 mm (n)</b>																				
Média ± DP	1,38 ± 2,0		1,0 ± 1,7		<0,01		1,8 ± 2,0		0,82			2,5 ± 2,2		<0,01			1,9 ± 1,9		0,16	
Mediana	1,0		0,0		<0,01		1,0					2,0		<0,01			1,0			
Min-Max	0-12		0-9				0-9					0-9					0-7			
<b>Dentes com NIC ≥ 6 mm (n)</b>																				
Média ± DP	1,2 ± 2,3		0,6 ± 1,6		<0,01		2,8 ± 3,9		<0,01			3,2 ± 3,6		<0,01			2,4 ± 3,1		0,01	
Mediana	0,0		0,0		<0,01		1,0		<0,01			2,0		<0,01			1,0			
Min-Max	0-13		0-9				0-21					0-21					0-16			
<b>Dentes com PS ≥ 4 mm (n)</b>																				
Média ± DP	2,2 ± 3,9		1,9 ± 3,4		<0,01		4,4 ± 5,1		0,01			5,9 ± 5,4		<0,01			4,5 ± 4,5		<0,01	
Mediana	0,0		0,0		<0,01		3,0		0,01			5,0		<0,01			3,0		<0,01	
Min-Max	0-17		0-17				0-22					0-22					0-19			
<b>Periodontite</b> (Gomes-Filho et al., 2007)	<b>%</b>		<b>N</b>		<b>%</b>		<b>P</b>		<b>N</b>		<b>%</b>		<b>P</b>		<b>N</b>		<b>%</b>		<b>P</b>	
Sim	54	15,3	23	16,3	<0,01		63	44,7	<0,01		83	58,9	<0,01		63	44,7	<0,01			
Não	299	84,7	118	83,7			78	55,3			58	41,1			78	55,3				
<b>Periodontite</b> (Page & Eke, 2007; Eke et al. 2012)	<b>%</b>		<b>N</b>		<b>%</b>		<b>P</b>		<b>N</b>		<b>%</b>		<b>P</b>		<b>N</b>		<b>%</b>		<b>P</b>	
Sim	220	62,3	69	48,9	<0,01		118	83,7	<0,01		127	90,1	<0,01		116	82,3	0,001			
Não	133	37,7	72	51,1			23	16,3			14	9,9			25	17,7				

P: nível de significância ≤ 0,05.

IP: Índice de Placa; SS: Índice de Sangramento à Sondagem; NIC: Nível de Inserção Clínica; PS: Profundidade de Sondagem.

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

**Tabela 5** – Medida de associação, bruta e ajustada, para a associação entre a presença de periodontite e asma leve, asma grave controlada, asma grave parcialmente controlada e asma grave não controlada (N = 917)

<b>MODELO</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P*</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P*</b>
<b>Periodontite e Asma</b>							
Asma Leve	Periodontite†				Periodontite§		
		1,08	0,63 – 1,84	0,78	0,58	0,39 – 0,86	0,01
Bruto_1							
		1,35	0,76 – 2,40	0,31	0,81	0,52 – 1,25	0,34
Ajustado_1**							
Asma Grave Controlada	Periodontite†				Periodontite§		
		4,47	2,88 – 6,95	< 0,01	3,01	1,89 – 5,09	< 0,01
Bruto_2							
		4,27	2,66 – 6,84	< 0,01	2,15	1,27 – 3,63	< 0,01
Ajustado_2**							
Asma Grave Parcialmente Controlada	Periodontite†				Periodontite§		
		7,92	5,09 -12,34	< 0,01	5,48	3,03 – 9,92	< 0,01
Bruto_3							
		7,02	4,40 -11,20	< 0,01	3,95	2,12 – 7,34	< 0,01
Ajustado_3**							
Asma Grave Não Controlada	Periodontite†				Periodontite§		
		4,34	2,79 – 6,75	< 0,01	2,80	1,73 – 4,55	< 0,01
Bruto_4							
		3,48	2,18 – 5,71	< 0,01	2,06	1,23 – 3,46	< 0,01
Ajustado_4							

\* P: nível de significância  $\leq 0,05$ .

† Diagnóstico da Periodontite segundo Gomes-Filho et al. (2007);

§ Diagnóstico da Periodontite segundo Page & Eke, 2007; Eke et al, 2012);

\*\*Ajustado por sexo, idade, nível de escolaridade, hábito de fumar no passado, prática de atividade física, hipertensão e índice de massa corporal.

Fonte: ProAR, Salvador, Bahia-Brasil, 2015.

## Discussão

Os resultados deste estudo evidenciaram uma associação forte, estatisticamente significativa, entre a periodontite e a asma grave, independentemente do nível de controle e do critério de diagnóstico de periodontite. Mesmo após os devidos ajustes para as seguintes covariáveis confundidoras – sexo, idade, nível de escolaridade, hábito de fumar no passado, prática de atividade física, hipertensão e índice de massa corporal – a associação se manteve forte e com discreta variação em relação às medidas não ajustadas. Por outro lado, os achados não mostraram associação entre a periodontite e a asma leve, para ambos os critérios de diagnóstico.

Tais achados são consistentes com estudos prévios encontrados sobre o tema periodontite e asma, que ainda são poucos. Grande parte deles apresenta amostras pequenas, com diferentes critérios de diagnóstico das doenças em análise, o que dificulta a comparabilidade entre os estudos. Entre esses estudos, 6 com desenhos de estudo do tipo caso-controle encontraram associação (GOMES-FILHO et al., 2013; STENSON et al., 2010; STENSON et al., 2010; MEHTA et al., 2009; YAGHOBEET et al., 2007; LAURIKAINEN & KUUSISTO, 1998) entre a periodontite e a asma, ao passo que apenas 2 estudos transversais (HUJOEL et al., 2008; FRIEDRICH et al., 2006) não observaram tal associação.

Dos referidos estudos encontrados acerca da temática, apenas dois relataram sobre a seleção dos indivíduos com diagnóstico da inflamação brônquica, do tipo asma grave (GOMES-FILHO et al., 2013; FRIEDRICH et al., 2006), segundo os critérios de diagnóstico sugeridos na *Global Initiative for Asthma* (2012). Os demais, em sua maioria, utilizam como critério de classificação o uso regular de determinado tipo de medicação, definindo os participantes com diagnóstico ou não da doença (STENSON et al., 2010, MEHTA et al., 2009, HUJOEL et al., 2008). Destaque-se ainda que, dentre as investigações identificadas apenas uma, realizada no ano de 2013, desse mesmo grupo de pesquisadores, apresentou o diagnóstico dos participantes de acordo com o nível de controle: asma grave parcialmente controlada, também encontrando forte associação (GOMES-FILHO et al. 2013). Diante desse cenário, a comparabilidade dos achados do presente estudo se torna difícil, porque essa investigação é a primeira encontrada que avalia a referida associação com os diferentes tipos de asma grave e, também, a asma leve.

Essas evidências distintas da associação entre a periodontite e a asma grave, e a não associação da periodontite com a asma leve, podem ser justificadas pelo mecanismo biológico que faz a intermediação das enfermidades periodontite e asma, pela diferença clínica existente entre os tipos de inflamações brônquicas, bem como por limitações do presente estudo.

A evidência científica que suporta a plausibilidade biológica da influência da periodontite sobre a asma se relaciona à ação de componentes imunológicos ativadas em presença da periodontite e também da asma. Dentre estes componentes, destacam-se as metaloproteinases da matriz (MMPs), um grupo de enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular e das membranas basais. Indivíduos com periodontite apresentam níveis mais elevados de MMP-2 e MMP-9 que indivíduos saudáveis. Essa elevação provoca o desequilíbrio entre a produção e a degradação do colágeno, proporcionando a perda de inserção periodontal (NAVARRO et al., 2006).

Várias dessas MMPs têm papel relevante no processo de remodelamento brônquico. Interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas causam lesão e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autônomo e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea (HOLGATE, 2000; GUEDERS et al., 2006). Por via hematogênica, a presença de níveis aumentados das MMPs nas estruturas periodontais poderia contribuir para o aumento da capacidade de clivagem de proteínas estruturais no tecido respiratório, culminando com o remodelamento brônquico, exacerbação dos sintomas e com o aumento da morbidade da doença.

Quanto aos aspectos relacionados à diferença clínica existente entre os tipos de inflamações brônquicas, a asma leve se caracteriza por apresentar melhor controle em longo prazo, além de que o seu tratamento requer baixa intensidade de medicação de resgate, por exemplo. Por outro lado, a asma grave é de difícil controle e requer alta intensidade de tratamento, com o emprego, a exemplo de doses elevadas de corticosteroide inalatório (NASCIMENTO-SAMPAIO et al., 2015).

A diferença de terapia empregada entre os tipos de asma pode ser um fator relevante que pode estar interferindo nos achados finais do presente estudo. Os corticosteroides, medicamentos de escolha, principalmente na forma inalada, para o tratamento da asma grave, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e liberação direta no local da ação, além de bloquearem a resposta inflamatória, deprimem o sistema imunológico e aumentam a suscetibilidade do indivíduo à infecção por alguns patógenos (SANTOS et al., 2007).

Este pode ser um fator limitante do presente estudo, visto que não existem dados suficientes para determinar a terapia de cada grupo, exceto pela classificação da asma em leve ou nos distintos níveis da asma grave. Outra limitação pode ser o tamanho mínimo da amostra, especificamente para o grupo de asma leve. O cálculo foi realizado com informação de estudo

piloto realizado no ProAR e este pode estar subestimando o número mínimo necessário para prover o poder ao estudo de associação entre a periodontite e a asma leve.

Adicionalmente, trata-se de estudo com desenho de caso-controle, com informações autorreferidas que podem ter sofrido a influência do tempo, levando ao viés de memória. E ainda, a presença de confundimento residual pode também interferir nesses achados, devido à possibilidade da não mensuração de outros fatores associados à exposição e ao efeito.

Diante das limitações e dos principais achados que sinalizam para uma forte associação entre a periodontite e os diferentes tipos de asma grave, e por outro lado a não associação entre a infecção periodontal e a asma leve, reafirma-se para a necessidade de investigar mais profundamente sobre a temática. O presente estudo representa o primeiro a estimar essa associação, definindo o efeito em quatro tipos distintos de inflamação brônquica, caracterizando com maior clareza cada entidade clínica, ao tempo que questiona: a terapia empregada para o controle da sintomatologia da asma pode ser um fator relevante de influência na associação sob investigação?

## **Conclusão**

As evidências desta investigação apontam para a associação entre a periodontite e a asma grave, mesmo empregando distintos critérios para a variável exposição.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação entre periodontite e asma grave, no presente estudo, mostrou-se positiva, como sugerido pela maioria das pesquisas realizadas previamente. Todavia, essa associação não foi encontrada quando considerada entre indivíduos com asma leve. Esse conhecimento ainda carece de maiores investigações, para que a hipótese investigada se estabeleça de forma mais clara no meio científico. Nesse momento, algumas considerações são válidas sobre os desafios encontrados na presente investigação.

Uma das grandes dificuldades observadas em pesquisas de caráter epidemiológico, mais restritamente naquelas que buscam esclarecer a presença de associação entre doenças, refere-se à inexistência de um padrão de diagnóstico que possibilite a comparabilidade dos estudos. Tanto para asma quanto para a periodontite, alvos de nossa investigação, são encontradas formas diversificadas de diagnóstico na literatura, mesmo quando analisado um número reduzido de estudos publicados que buscaram avaliar a associação entre a doença respiratória e a infecção bucal. Além das diferentes formas de se detectar a presença ou não dessas patologias, ainda há discrepâncias referentes à forma como a gravidade de ambas são classificadas.

No que tange aos estudos de associação, a preocupação em se adotar um diagnóstico robusto, com confiabilidade na inclusão dos indivíduos em cada grupo de análise, torna-se ainda mais importante. Estudos que utilizam diagnósticos baseados em parâmetros clínicos muito sensíveis podem incorrer na inclusão de falsos-positivos e/ou na não detecção de associação entre as entidades envolvidas na análise por serem incluídos indivíduos com manifestações incipientes da doença. O mesmo raciocínio pode ser utilizado, quando se trata de gravidade da doença. A fragilidade do diagnóstico com inclusão de indivíduos com níveis muito baixos de inflamação pode não ser representativo devido à pouca influência sistêmica manifestada nas fases iniciais de processo inflamatório.

A diversidade de diagnóstico encontrada nos estudos de associação constitui-se, portanto, em um dificultador de análise dos resultados, tendo em vista que como critério utilizado em um estudo que inclui o indivíduo como doente, quando transposto e comparado com critérios de outro estudo, esse mesmo indivíduo seria considerado saudável. Sendo assim, no presente estudo, para análise da associação entre periodontite e asma grave, foram comparadas formas diferentes, amplamente utilizadas em estudos de caráter epidemiológico, para observação do poder de associação entre as entidades avaliadas, com referência tanto à sua presença quanto aos níveis de gravidade. Optou-se, dessa forma, pela utilização de critérios



com alta especificidade no diagnóstico tanto do fator de exposição (periodontite) quanto do efeito (asma), e mesmo assim as medidas de associação, bruta e ajustada, para possíveis confundidores mostram, em sua grande maioria, associação positiva com significância estatística (artigos 01, 02 e 03). Somando-se a esse fato, importância deve ser dada à identificação de possíveis fatores de risco comuns às doenças estudadas e que, porventura, possam interferir no resultado encontrado.

Um outro fator de grande importância nos estudos que pretendem estimar associação entre entidades distintas refere-se ao tamanho da amostra utilizada nas pesquisas. Em nosso estudo, foram avaliados 917 indivíduos, sendo que, para o artigo 03, o número de indivíduos do Grupo Controle foi 2,5 vezes maior comparado aos grupos casos utilizados. O cuidado na obtenção de uma amostra representativa interfere diretamente na confiabilidade dos resultados apresentados. Comparativamente, estudos realizados previamente, os quais buscaram avaliar a mesma associação, utilizaram-se, em sua maioria, de uma amostra consideravelmente inferior.

Importante, ainda, salientar que algumas características referentes aos descritores clínicos de condição periodontal dos participantes no presente estudo foram confirmadas pelas investigações anteriores. Os casos de asma grave confirmaram as piores condições, quando comparados aos controles, com diferenças médias estatisticamente significantes para os índices de placa visível e de sangramento à sondagem. Tanto as médias quanto as medianas se apresentaram com maiores valores em todos os grupos com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, quando comparados aos controles, e pode-se ainda observar que esses valores aumentaram de acordo com o pior controle da inflamação brônquica.

Finalmente, embora os resultados relatados neste estudo, baseado em distintas análises, apontam para a associação entre as duas entidades estudadas, pesquisas de caráter prospectivos, bem como ensaios clínicos randomizados devem ser realizados. Sabe-se que a contribuição dessa investigação soma-se como uma nova evidência ao já encontrado na literatura especializada, trazendo indícios da existência da interferência da periodontite na asma grave e reforçada pela escassez de trabalhos com boa qualidade metodológica previamente publicados. Assim, torna-se importante realizar investimentos na tentativa de melhor elucidar a associação entre as duas entidades, com vistas ao esclarecimento dos mecanismos biológicos envolvidos nessa associação.

## 7 CONCLUSÃO

As evidências deste estudo sinalizam para a associação entre diferentes níveis de gravidade da periodontite, moderada e grave, e a asma grave, mesmo sendo empregados distintos critérios para as variáveis de efeito e exposição. Após a análise estratificada com diferentes covariáveis, foi reafirmada a hipótese da periodontite como um fator independente associado à asma grave.

Não foi encontrada associação entre a presença de periodontite e asma leve.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AINAMO J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J.** v.25, n.4, p.:229-35, 1975.

AKINBAMI, L. J.; MOORMAN, J. E.; BAILEY, C.; ZAHRAN, H. S.; KING, M.; JOHNSON, C. A.; LIU, X. Trends in Asthma Prevalence, Health Care Use, and Mortality in the United States, 2001–2010. **NCHS Data Brief**, n. 94, 2012.

ALVES, T. D. B. **Saúde Bucal de escolares com 12 anos de idade do município de Feira de Santana – Bahia – zona urbana.** São Paulo – SP, 2003. [Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo]. 130p.

ARBES, S. J.; MATSUI, E. C. Can oral pathogens influence allergic disease? **J Allergy Clin Immunol.** v.127, p.: 1119-27, 2011.

ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for Periodontal Disease and conditions. **Ann. Periodontol.**, Chicago, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.

ARMITAGE, G. C. Analysis of gingival crevice fluid and risk progression of periodontitis. **Periodontol** **2000**, v. 34, p. 109–119, 2004.

BACHERT, C.; VAN STEEN, K.; ZHANG, N.; HOLTAPPELS, G.; CATTART, T.; MAUS, B.; BUHL, R.; TAUBE, C.; KORN, S. Specific IgE against Staphylococcus aureus enterotoxins: an independent risk factor for asthma. **J Allergy Clin Immunol.** v.130, n.2, p.:376-81, 2012.

BARNES, P. J. Severe asthma: Advances in current management and future therapy. **Allergy Clin Immunol.** v.129, n. 1, p.:48-59, 2009.

BATEMAN, E. D.; BOUSQUET, J.; KEECH, M. L.; BUSSE, W. W.; CLARK, T. J. H.; PEDERSEN, S. E. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. **ERJ.** v. 29, n. 1. p.:56-62, 2007.

BERCK, J.D. Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: **Ellen Periodontal Care for Older Adults**, 1992. p.9-35.

BERGSTROM, J.; ELIASSON, S.; DOCK, J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. **J. Clin. Periodontol.**, v. 27, n. 1, p. 61-8, 2000.

BONFIM, M. L. C.; MATTOS, F. F.; FERREIRA, E. F.; CAMPOS, A. C. V.; VARGAS, A. M. D. Social determinants of health and periodontal disease in Brazilian adults: a cross-sectional study. **BMC Oral Health**, v.13, n.22, 2014.

BRANDÃO, H.; SILVA JUNIOR, I.; NEVES NETO, J.; AMARAL, D.; Cruz, C.; SOUZA-MACHADO, A., CRUZ, A. A. Impacto do programa para o controle da asma e da rinite (PROAR) de Feira de Santana, Bahia. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, sup. 2, p.:64-68, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS [cited 2012 Jan 25] . **Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil.** Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE: Saúde Brasil 2006: uma análise da desigualdade em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Levantamento epidemiológico em saúde bucal: Brasil, zona urbana.** Centro de Documentação de Ministério da Saúde. Brasília, 1988.137p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Projeto SB 2003: Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados parciais.** Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde: Brasília, 2004. 68p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Projeto SB 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal.** Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde: Brasília, 2010.

BULMAN, J. S.; OSBORN, J. F. Measuring diagnostic consistency. **Br Dent J.** v.20, n.166(10), p.:377-81, 1989.

CAMPOS, L. M. A.; LIPHAUS, B. L.; SILVA, C. A. A.; PEREIRA, R. M R. Osteoporose na infância e na adolescência. **J Pediatr.** v.79, n.6, p.:481-488. 2003.

CARLSON, C.L.; CUSHMAN, M.; ENRIGHT, P. L.; CAULEY, J. A.; NEWMAN, A. B. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV<sub>1</sub> in elderly women. **Am J Respir Crit Care Med.** V.163, p.:423-28, 2001.

CARLSSON, A. C.; WÄNDELL, P.; ÖSBY, U.; ZARRINKOUB, R.; WETTERMARK, B.; LJUNGGREN, G. High prevalence of diagnosis of diabetes, depression, anxiety, hypertension, asthma and COPD in the total population of Stockholm, Sweden – a challenge for public health. **BMC Public Health,** v.3, n.670, 8p., 2013.

CARRANZA, FA; NEWMAN, MG; TAKEI, HH; KLOKKEVOLD, PR; **Carranza Periodontia Clínica,** 10<sup>a</sup> Ed, Editora Elsevier, Rio de Janeiro, 2007.

CAZZOLA, M.; CALZETTA, L.; BETTONCELLI, G.; NOVELLI, L.; CRICELLI, C.; ROGLIANI, P. Asthma and comorbid medical illness. **Eur Respir J.** v.38, p.:42–49, 2011.

CERVERI, I.; CAZZOLETTI, L.; CORSICO, A. G.; MARCON, A.; NINIANO, R.; GROSSO, A.; RONZONI, V.; ACCORDINI, S. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. **Int Arch Allergy Immunol.** v.158, p.:175–83, 2012.

CHALMERS, G. W.; MACLEOD, K. J.; LITTLE, S. A.; THOMSON, L. J.; McSHARRY, C. P.; THOMSON, N. C. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. **Thorax,** v.57, p.:226–230, 2002.

CROOK, M. A.; SCOTT, D. A; STAPLETON, J. A.; PALMER, R. M.; WILSON, R. F.; SUTHERLAND, G. Circulating concentrations of C-reactive protein and total sialic acid in tobacco smokers remain unchanged following one year of validated smoking cessation. **Eur J Clin Invest,** v.30, p.:861–65, 2000.

DAM, T. T.; HARRISON, S.; FINK, H. A.; RAMSDELL, J.; BARRETT-CONNOR, E. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. **Osteoporos Int.** v.21, p.:1341-49, 2010.

DARRÉ, L.; VERGNES, J. N.; GOURDY, P.; SIXOU, M. Efficacy of periodontal treatment on glycemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. **Diabetes Metab**, v.34, p.:497-06, 2008.

DAVOODI, P.; MAHESH, P.A.; HOLLA, A. D. ; RAMACHANDRA, N. B. Association of socio-economic status with family history in adult patients with asthma. **Indian J Med Res** v.138, p.: 497-03, 2013.

DEMMER, R. T.; JACOBS, D. R. J. R.; DESVARIEUX, M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. **Diabetes Care**, v.31, p.:1373-79, 2008.

DEMOLY, P.; ANNUNZIATA, K.; GUBBA, E.; ADAMEK, L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. **Eur Respir Rev.** v.1, n.21, p.:66-74, 2012.

DOUGLASS, C. W.; FOX, C. H. Cross-sectional studies in periodontal disease: current status and implications for dental practice. **Adv. Dent. Res.**, v. 7, n. 1, p.:25-31, 1993.

EKE, P. I. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. **J. Periodontol.** 2012.

EMRICH, L.J.; SHLOSSMAN, M.; GENCO, R.J. Periodontal disease in non-insuline dependente diabetes mellitus. **J. Periodontol.**, v.6, p.123-131, 1991.

FENGER, R. V.; GONZALEZ-QUINTELA, A.; VIDAL, C.; HUSEMOEN, L. L.; SKAABY, T. The longitudinal relationship of changes of adiposity to changes in pulmonary function and risk of asthma in a general adult population. **BMC Pulmonary Medicine**, v.14, n.208, 2014.

FRIEDEWALD, V. E.; KORNMANN, K. S.; BECK, J. D.; GENCO, R.; GOLDFINE, A.; LIBBY, P. et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Journal of Periodontology**; v.80, n.7, p.:1021-32, 2009.

FRIEDRICH, N.; VÖLZKE, H.; SCHWAHN, C.; KRAMER, A.; JÜNGER, M.; SCHÄFER, T.; JOHN, U.; KOCHER, T. Inverse association between periodontitis and respiratory allergies. **Clin Exp Allergy.** v.6, n.4, p.:495-502, 2006.

GEMMELL, E.; CARTER, C. L.; SEYMOUR, G. J. Mast cells in human periodontal disease. **J. Dent. Res.**, Washington, v. 83, n. 5, p. 384-387, May 2004.

GENCO, R.J., GOLDMAN, H.M.; COHEN, W. **Periodontia Contemporânea.** 2. ed. São Paulo, Santos, 1997. 710p.

GESSER, H. C.; PERES, M. A.; MARCENES, W. Condições gengivais e periodontais associadas a fatores socioeconômicos. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 3, p.:280-293, 2001.

GINA. **Global Initiative for Asthma**. Global strategy for asthma management and prevention 2011. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Acessado em: 13 de outubro de 2012 às 18:55min.

GOMES-FILHO, I. S.; OLIVEIRA, T. J.; PASSOS, J. S.; CERQUEIRA, E. D.; DA CRUZ, S. S.; BARRETO, M. L.; COELHO, J. M.; TRINDADE, S. C.; SANTOS, C. A.; SARMENTO, V. A. Effect of osteoporosis on periodontal therapy among post-menopausal women. **Gerodontology**. 2012 Mar 16. doi: 10.1111/j.1741-2358.2012.00643.x. [Epub ahead of print].

GOMES-FILHO, I. S.; PASSOS, J. S.; CRUZ, S. S. Respiratory disease and the role of oral bacteria. **Journal of Oral Microbiology**. v. 2, n. 5811, p.:1-6, 2009.

GOMES-FILHO, I. S.; CRUZ, S. S.; PASSOS, J. S.; VIANNA, M. I. P.; CERQUEIRA, E. M. M.; OLIVEIRA, D. C.; DOS SANTOS, C. A. S. T.; COELHO, J. M. F.; SAMPAIO, F. P.; FREITAS, C. O. T.; OLIVEIRA, N. F. The Association Between Postmenopausal Osteoporosis and Periodontal Disease September. **Journal of Periodontology**. v. 78, n. 9, p.:1731-40. 2007.

GOMES-FILHO, I. S.; SARMENTO, V. A.; VIANA, M. I. P.; TRINDADE, S. C.; FREITAS, C. O. T.; PASSOS, J. S.; CRUZ, S. S.; MACEDO, T. C. N. Critérios para o Diagnóstico Clínico da Doença Periodontal. **Jornal Brasileiro de Clínica Odontológica Integrada e Saúde Bucal Coletiva**, v. 9, n. 49, p.:88-89, 2005.

GONÇALVES, T. E.; FERES, M.; ZIMMERMANN, G. S.; FAVERI, M.; FIGUEIREDO, L. C.; BRAGA, P. G.; DUARTE, P. M. Effects of scaling and root planing on clinical response and serum levels of adipocytokines in patients with obesity and chronic periodontitis. **J Periodontol**, v.86, n.1, p.:53-61, 2015.

GONZALEZ-BARCALA, F. J.; FUENTE-CID, R.; TAFALLA, M.; NUEVO, J.; CAAMAÑO-ISORNA, F. Factors associated with health-related quality of life in adults with asthma. A cross-sectional study. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**. v.7, n.32, 2012.

GROSSI, G.; GENCO, E. E.; MACHTEI, A. W. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. **J. Periodontol.**, v.6, n.1, p.23-29, 1995.

GUEDERS, M. M.; FOIDART, J. M.; NOEL, A.; CATALDO, D. D. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases. **Eur J Pharmacol**. v.8, n.533, p.:133-44, 2006.

HAFFAJEE, A.; SOCRANSKY, S. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. **J Clin Periodontol**, v. 28, p.:283-95, 2001.

HAGH, L. G.; ZAKAVI, F.; HAJIZADEH, F.; SALEKI, M. The Association Between Hyperlipidemia and Periodontal Infection. **Iran Red Crescent Med J**. v.6, n.12, p.: e6577, 2014.

HAYTAC, M. C.; OZ, I. A. Atypical streptococcal infection of gingiva associated with chronic mouth breathing. **Quintessence Int**. v.38, n.10, p.:E577-82, 2007.

HILDEBOLT, CF. Osteoporosis and oral bone loss. **Dentomaxillofac Radiol**. v.26, n.1, p.:3-15, 1997.

HOBDELL, M. H. Economic globalization and oral health. **Oral Diseases**, v. 7, n. 3, p.:137-43, 2001.

HOLGATE, S.T. The role of mast cells and basophils in inflammation. **Clin Exp Allergy**. n. 30, p.:28-32, 2000.

HORNE, R.; PRICE, D.; CLELAND, J.; COSTA, R.; COVEY, D.; GRUFFYDD-JONES, K.; HAUGHNEY, J.; HENRICHSEN, S. H.; KAPLAN, A.; LANGHAMMER, A.; ØSTREM, A. THOMAS, M.; VAN DER MOLEN, T.; VIRCHOW, J. C.; WILLIAMS, S. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? **BMC Pulm Med**. v.22, n.7, p.:8, 2007.

HUJOEL, P. P.; CUNHA-CRUZ, J.; MAUPOME, G.; SAVER, B. Long-term use of medications and destructive periodontal disease. **J Periodontol**. v.79, n.8, p.: 1330-38, 2008.

HYPPA, T. Gingival IgE and histamine concentrations in patients with asthma in patients with periodontitis. **J Clin Periodontol**. v.11, p.:132-137, 1984.

ISAAC. Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the **International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)** Eur Respir J. v.12, p.315-35, 1998.

ISMAIL, F. B.; ISMAIL, G.; DUMITRIU, A. S.; BASTON, C.; BERBECAR, V.; JURUBITA, R.; ANDRONESI, A.; DUMITRIU, H. T.; SINESCU, I. Identification of subgingival periodontal pathogens and association with the severity of periodontitis in patients with chronic kidney diseases: a cross-sectional study. **BioMed Research International**. V.2015, 7p., 2015.

JETTE, A. M.; FELDMAN, H. A.; TENNSTEDT, S. L. Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. **Am. J. Public Health**, v.83, n.9, p.1271-1276, 1993.

JOHNSON, G. K.; HILL, M. Cigarette smoking and the periodontal patient. **J Periodontol**. v. 75, n.196, 2004.

KALBURGI, V.; SRAVYA, L.; WARAD, S.; VIJAYALAXMI, K.; SEJAL, P.; HAZEIL, D. Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases? **Ann Med Health Sci Res**. v.4, n.3, p.:388-92, 2014.

LAURIKAINEN, K.; KUUSISTO, P. Comparison of the health status and salivary flow rate of asthmatic patients with those of nonasthmatic adults – results of a pilot study. **Allergy**. v.53, p.:316-19, 1998.

LEONG, X. F.; NG, C.Y.; BADIHA, B.; DAS, S. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. **The Scientific World Journal**, v.2014, 11p., 2014.

LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1013 p.

LOVDAL, A.; ARNO, A.; WAERHAUG, J. Incidence of clinical manifestation of periodontal disease in light of oral hygiene and calculus formation. **J Am Dental Assoc.**, v. 56, n.21, 1958.

LUO, K.; MA, S.; GUO, J.; HUANG, Y.; YAN, F.; XIAO, Y. Association between Postmenopausal Osteoporosis and Experimental Periodontitis. **BioMed Research International**. v.2014, 7p., 2014.

MACEDO, T. C. N.; GOMES-FILHO, I. S. VIANNA, M. I. P. SANTOS, C.T. Fatores associados à doença periodontal em uma população rural. **Braz. Oral Res.**, v. 20, n.3, p.257-262, 2006.

MATSUI, EC. Respiratory symptoms in asthma: the view through a wide-angle lens. **J. Allergy Clin Immunol.** v. 130, n. 2, p.:408-92, 2012.

McDERRA, E. J.; POLLARD, M. A.; CURZON, M. E. The dental status of asthmatic British school children. *Pediatr Dent.* v.20, p.:281-287, 1998.

MEHTA, A. et al. Is bronchial asthma a risk factor for gingival diseases? A control study. **N.Y. State Dent. J.**, New York, v. 75, n. 1, p. 44-46, Jan. 2009.

MENGEL, R.; FLORES-DE-JACOBY, L.; BRUCHMANN, S.; ZAFIROPOULOS, G. G. Periodontal status in Rio de Janeiro city (Brazil). **Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl**, v. 79, n. 4, p.: 285-92, 1991.

MILLER, M.K.; JOHNSON, C.; MILLER, D.P.; DENIZ, Y.; BLEECKER, E. R.; WENZEL, S. E. Severity assessment in asthma: An evolving concept. **J. Allergy Clin Immunol.** v.116, n. 5, p.:990-95, 2005.

MILLER, W. The human mouth as a focus of infection. **Dental Cosmos**, v. 33, p.:689-713, 1891.

MOORE, W.C.; MEYERS, D.A.; WENZEL, S. E.; TEAGUE, W. G.; LI, H.; LI, X.; D'AGOSTINO Jr., R. et al., Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. **Am J Respir Crit Care Med.** v.181, p.: 315–323, 2010.

MOORE, W. E.; MOORE, L.V. The bacteria of periodontal diseases. **Periodontol 2000.** v.5, p.:66-77, 1994.

MORJARIA, J. B.; POLOSA, R. Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. **Journal of Asthma and Allergy.** v.3, p.43-56, 2010.

MORITA, T.; YAMAZAKI, Y.; MITA, A. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. **Journal of Periodontology**, v.81, n.4, p.:512–19, 2010.

MOURA-GREC, P. G.; MARSICANO, J. A.; CARVALHO, C. A. P.; SALES-PERES, S. H. C. Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.19, n.6, p.:1763-72, 2014.

NASCIMENTO FILHO, E.; MAYER, M. P. A.; PONTES, P. A. L.; PIGNATARI, A. C. C.; WECKX, L. L. M. A respiracão bucal é fator de risco para cárie e gengivite? **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.** v. 26, n.6, p.:243-49, 2003.

NASCIMENTO-SAMPAIO, F. S.; LEITE, M. S.; LEOPOLD, D. A.; SILVA, S. G. O.; SCHWINGEL, P. A.; MENDES, C. M. C.; SOUZA-MACHADO, A.; CAMPOS, R. A. Influence of upper airway abnormalities on the control of severe asthma: a cross-sectional study. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v.5, n.5, p.:371-79, 2015.



NAVARRO V. P.; NELSON-FILHO, P.; SILVA, L. A. B.; FREITAS, A. C. A participação das metaloproteínas da matriz nos processos fisiológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da UNESP**. v. 35, n.4, p.:233-238, 2006.

NESSE, W., DIJKSTRA, P. U.; ABBAS, F. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. **Journal of Periodontology**, v. 81, n.11, p. 1622–28, 2010.

NHLBI. National Heart, Lung and Blood Institute. New NHLBI guidelines for the diagnosis and management of asthma. **Lippincott Health Promot Lett** 1997;2:8-9.

NHLBI. **National Institutes of Health**: National Heart, Lung, and Blood Institute. Data fact sheet: asthma statistics. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1999.

OFFENBACHER, S. Periodontal disease: pathogenesis. **Ann Periodontol**, v.1, p.:821-878, 1996.

OLIVER, R. C.; BROWN, L. J.; LOE, H. Variations in the prevalence and extent of periodontitis. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 122, n. 6, p.43-48, 1991.

PAGE, R. C.; EKE, P. I. Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis. **J Periodontol**. v.78, n.7 (Suppl.), p.:1387-99, 2007.

PAGE, C. C.; McCULLOUGH, G. H. The association between oral microorganisms and aspiration pneumonia in the institutionalized elderly: review and recommendation. **Dysphagia**, New York, v. 25, n. 4, p. 307-322, Dec. 2010.

PAGE, R. C.; SCHROEDER, H. E. Pathogenesis of Inflammatory Periodontal Disease. **Lab. Invest.**, v. 33, p. 235-48, 1976.

PAPAPANOU, P. N. Periodontal disease: epidemiology. **Ann Periodontol**, v.1, n.1, 1996.

PAPAPANOU, P. N. Risk assessment in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. **J Dent Educ**, v.62, n.822, 1998.

PASSOS, J. S.; GOMES-FILHO, I. S.; VIANNA, M. I.; DA CRUZ, S. S.; BARRETO, M. L.; OLIVEIRA, T. J.; BORGES, L. D.; MONTEIRO, F. M. Outcome measurements in studies on the association between osteoporosis and periodontal disease. **J. Periodontol**. v. 81, n. 12, p.: 1773-80, 2010.

PIHLSTROM, B. L.; ORTIZ-CAMPOS, C.; McHUGH, R. B. A randomized four-years study of periodontal therapy. **J Periodontol**. v.52, n.5, p.:227-42, 1981.

PRESHAW, P. M.; ALBA, A. L.; HERRERA, D.; JEPSEN, S.; KONSTANTINIDIS, A.; MAKRILAKIS, K.; TAYLOR, R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. **Diabetologia**. v.55, n.1, p.:21-31, 2012.

PRICE, D.; FLETCHER, M.; MOLEN, T. V. D. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. **Primary Care Respiratory Society UK**. 10p., 2014.

RAZI, E.; RAZI, A.; MOOSAVI, G. A. Influence of Body Mass Indexes on Response to Treatment in Acute Asthma. **Acta Medica Iranica**, v.52, n.3, p.:192-96, 2014.

ROSE, L. R.; MEALEY, B. L, GENCO, R. J.; COHEN, D.W. **Periodontia: Medicina, Cirurgia e Implante**. São Paulo: Editora Santos, 2007.

SANTOS, C. M. L.; GOMES-FILHO, I. S; PASSOS, J. S.; CRUZ, S. S.; GOESE, C. S. B.; CERQUEIRA, E. M. M. Fatores associados à doença periodontal em indivíduos atendidos em um hospital público de Feira de Santana, Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v. 35, supl.1, p.: 87-102, 2011.

SANTOS, N.C.N., JAMELLI, S. R., RIZZO, J. A., SARINHO, E. S. C. Efeitos relacionados ao uso de esteroides inalados na saúde periodontal que o médico precisa conhecer. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol**. v.30, n.6, p.:220-226, 2007.

SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. **J. Bras Pneumol**. v.38, Suplemento 1, p. S1-S46 Abril 2012.

SCAVUZZI, A. I. F; ROCHA, M. C. B.; VIANNA, M. I. P. Estudo da prevalência de cárie dentária e doença periodontal em gestantes: Distrito Sanitário Docente Assistencial Barra/Rio Vermelho, Salvador-BA. **ROBRAC**. v.8, n.25, p.:40-45,1999.

SEKIYA, K.; TANIGUCHI, M.; FUKUTOMI, Y.; WATAI, K.; MINAMI, T.; HAYASHI, H.; ITO, J.; TANIMOTO, H.; OSHIKATA, C.; TSURIKISAWA, N.; TSUBURAI, T.; HASEGAWA, M.; AKIYAMA, K. Age-specific characteristics of in patients with severe asthma exacerbation. **Allergology International**. v.62, p.:331-36, 2013.

SHASHIKIRAN, N. D.; REDDY, V. V.; RAJU, P. K. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. **J. Indian Soc Pedod Prev Dent**. v. 25, p.:65-68, 2007.

SHASHIKIRAN, N. D.; REDDY, V. V.; RAJU, P. K. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. **J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.**, Chandigarh, v. 25, n. 2, p. 65-68, Apr./Jun. 2007.

SIGUSCH, B. et al. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v. 69, n. 10, p. 1098-1104, Oct. 1998.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v. 63, n. 4, p. 322-331, Apr. 1992.

SOCRANSKY, S.S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M.A.; SMITH, C.; KENT JR, A. L. Microbial complexes in subgingival plaque. **J. Clin Periodontol**. v. 25, p.134-44, 1998.

SOLEDADE-MARQUES, K. R.; SOUZA-MACHADO, A. Doença periodontal e asma: revisão da literatura. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. v.10, n.3, p.263-69, 2011.

SOUTO R.; ANDRADE, A. F. B.; UZEDA, M.; COLOMBO, A, P. V. Prevalence of "non-oral" pathogenic bacteria in subgingival biofilm of subjects with chronic periodontitis. **Braz. J. Microbiol**. v.37, n. 3, p.:208-15, 2006.

STELMACH, R.; FERNANDES, F. L. A.; CARVALHO-PINTO, R. M.; ATHANAZIO, R. A.; RACHED, S. Z.; PRADO, G. F.; CUKIER, A. Comparação entre medidas objetivas do tabagismo e tabagismo autodeclarado em pacientes com asma ou DPOC: será que nossos pacientes dizem a verdade? **Bras Pneumol.** v.41, n.2, p.:124-32, 2015.

STENSSON, M.; WENDT, L.K.; KOCH, G.; OLDAEUS, G.; RAMBERG, P.; BIRKHED, D. Caries Prevalence, Caries-Related Factors and Plaque pH in Adolescents with Long-Term Asthma. **Caries Res.** v. 44, p.: 540-46, 2010a.

STENSSON, M.; WENDT, L.K.; KOCH, G.; OLDAEUS, G.; RAMBERG, P.; BIRKHED, D. Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. *Act. Odontol Scand.* v. 69, n. 3, p.158-164, 2010b.

STENSSON, M.; WENDT, L. K.; KOCH, G.; OLDAEUS, G.; RAMBERG, P.; BIRKHED, D. Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. **Acta Odontol Scand.** v.69, n.3, p.:158-64, 2011.

TAYLOR, G. W.; GORGNAKKE, W. S. Periodontal disease: associations with diabetes, glyceemic control and complications. **Oral Dis,** v. 14, n.3, o.: 191–03, 2008.

THOMAS, M. S.; PAROLIA, A.; KUNDABALA, M.; VIKRAM, M. Asthma and oral health: a review. **Australian Dental Journal.** v. 55, p.: 128-33, 2010.

THORNTON-EVANS, G.; EKE, P.; WEI, L.; PALMER, A.; MOETI, R.; HUTCHINS, S.; BORRELL, L. N. Periodontitis among adults aged  $\geq 30$  years - United States, 2009-2010. **MMWR Surveill Summ.** v.22, n.62, Suppl 3, p.:129-35, 2013.

TODO-BOM, A.; PINTO, A. M. Fisiopatologia da Asma Grave. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.** v. 29, n. 3, p.:113-116, 2006.

TOMAR, S. L.; ASMA, S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. **J Periodontol,** v.71, n.743, 2000.

TOMITA, N. E.; CHINELLATO, L. E. M.; PERNAMBUCO, R. A.; LAURISA, J. R. P.; FRANCO, L. J. Condições periodontais e diabetes mellitus na população nipo-brasileira. **Rev Saúde Pública,** v.36, n.5, p.:607-13, 2002.

VAN DYKE, T. E. Cellular and molecular susceptibility determinants for periodontitis. **J. Periodontol.** 2000, Copenhagen, v. 45, n. 1, p. 10-13, Oct. 2007.

VIDAL, F.; FIGUEREDO, C. M. S.; CORDOVIL, I; FISCHER, R. G. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. **Oral Diseases,** v. 17, n.6, p.:560–63, 2011.

WENNSTRÖM, A.; AHLQWIST, M.; STENMAN, U.; BJÖRKELUND, C.; HAKEBERG, M. Trends in tooth loss in relation to socio-economic status among Swedish women, aged 38 and 50 years: repeated cross-sectional surveys 1968-2004. **BMC Oral Health,** v.13, n.63, 8p., 2013.

WHO. World Health Organization. **Oral Health Surveys, Basic Methods.** 4<sup>th</sup> edition. Geneva, 1997.

YAGHOBE, S.; PAKNEJAD, M.; KHORSAND, A. Association between asthma and periodontal disease. **Journal of Dentistry**. v.5, n.2, p.:47-51, 2008.

YOON, S. O.; PARK, S. J.; YUN, C. H.; CHUNG, A. S. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis. **J. Biochem Mol Biol.**; v.36, p.:128-137, 2003.

YOSHINO, K.; ISHIZUKA, Y.; WATANABE, H.; FUKAI, K. SYGIHARA, N.; MATSUKUBO, T. Sex- and age-based differences in single tooth loss in adults. **Bull Tokyo Dent Coll**. v.56, n.1, p.:63-7, 2015.

ZAMIRIAN, M.; RAOOFI, S.; KHOSROPANAH, H.; JAVANMARDI, R. Relationship between periodontal disease and acute myocardial infection. **Iranian Cardiovascular Research Journal**, v. 1, n.4, p.:216–21, 2014.

ZANATTA, F. B. et al. A participação das Células T Helper na Periodontite Crônica. **R. Periodontia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 7-13, jun. 2009.

ZI, M. Y.; LONGO, P.L.; BUENO-SILVA, B.; MAYER, M.P. Mechanisms Involved in the Association between Periodontitis and Complications in Pregnancy. **Front Public Health**. v.29, n.2, p.290, 2015.

## APÊNDICES



<b>Assistência Odontológica</b>			
Faz consultas periódicas ao dentista: ( ) Não ( ) Sim			
Última consulta ao dentista: ( ) ≤ 1 ano ( ) 1 a 2 anos ( ) + 2 anos ( ) nunca foi			
Já recebeu orientações sobre Higiene Bucal: ( ) Não ( ) Sim			
Já perdeu algum dente: ( ) Não ( ) Sim → ( ) cárie ( ) trauma ( ) DP ( ) ortodontia ( ) outro Há quanto tempo: ( ) < 6 meses ( ) 6 m. a 1 ano ( ) 1 a 2 anos ( ) > 2 anos			
<b>Hábitos de vida</b>			
Fuma ( ) Não ( ) Sim →	Tipo: _____	Há quanto tempo? _____ anos	Quantidade: _____ p/dia
Já fumou ( ) Não ( ) Sim →	Tipo: _____	Durante quanto tempo? _____ anos	Abandonou há _____ anos
Bebida alcoólica ( ) Não ( ) Sim →	Tipo: _____	Frequência: ( ) ≤ 1 x/sem ( ) 2 a 3x/sem ( ) ≥ 4x/sem ( ) diariamente	
Pratica atividade física ( ) Não ( ) Sim →	Qual? _____	Frequência: ( ) ≤ 1 x/sem ( ) 2 a 3x/sem ( ) ≥ 4x/sem	
Escova os dentes ( ) Não ( ) Sim →	Frequência: ( ) 1x/dia ( ) 2x/dia ( ) ≥ 3x/dia	Fio dental ( ) Não ( ) Sim →	Frequência: ( ) eventualmente ( ) diariamente
Enxaguatório bucal ( ) Não ( ) Sim →	Frequência: ( ) eventualmente ( ) diariamente	Qual? _____	
Troca da escova de dentes: ( ) 1x/mês ( ) a cada 2 meses ( ) a cada 3 meses ( ) 4 meses ou +			

<b>Exame Odontológico</b>	
No. de dentes cariados: _____	
No. de dentes com restaurações satisfatórias: _____	
No. de dentes com restaurações insatisfatórias: _____	
No. de dentes ausentes: _____	
	Índice CPOD: _____

Presença de má oclusão: ( ) Não ( ) Sim → Qual? \_\_\_\_\_

Presença de lesão em tecido mole: ( ) Não ( ) Sim → Qual? \_\_\_\_\_  
Duração: \_\_\_\_\_

<b>Radiografia Panorâmica</b>
Realizada em: ___/___/_____
Laudo:

<b>Observações</b>





## APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Registro CONEP 15782 / Processo nº 25000.013834/2010-96**

**Projeto de Pesquisa:** "Fatores de risco, biomarcadores e endofenotipos da asma grave". (Pesquisador Responsável: Dr. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho)

**Subprojeto:** Doença Periodontal: Fator de risco associado à asma grave? (Pesquisador Responsável: Isaac Suzart Gomes Filho)

**Instituições envolvidas:** Universidade Federal da Bahia  
Universidade Estadual de Feira de Santana

Esse trabalho de pesquisa será desenvolvido em pacientes acompanhados pelo Programa para o Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR). Cada participante deste trabalho permitirá que sejam feitas perguntas a respeito dos seus hábitos que possam ajudar no conhecimento do grupo estudado, além de exames clínicos de rotina para avaliar a saúde da boca. As perguntas serão feitas através de um questionário e os exames bucais serão feitos pela pesquisadora participante, Kaliane Rocha Soledade Marques. Os exames na boca servem para avaliar a presença e a gravidade da doença da gengiva e dos dentes, com o uso de um espelho bucal e um instrumento metálico esterilizado, em volta de todos os dentes. Esses exames não apresentam risco à saúde do participante, mas podem causar um leve desconforto e podem necessitar de certo tempo com a boca aberta. Os resultados dos exames médicos dos participantes que tenham asma serão também avaliados para observar se existe a relação com a condição bucal. Os participantes serão encaminhados para realização de radiografia panorâmica para constatação de possíveis problemas bucais. Constatando a presença destes, os pacientes serão encaminhados para tratamento nas clínicas odontológicas vinculadas à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia. Informamos ainda que os resultados desta pesquisa servirão para dentistas e outros profissionais de saúde compreenderem melhor o papel da condição bucal no desenvolvimento da asma. Os dados obtidos serão guardados em segredo e de responsabilidade dos profissionais que trabalharão na pesquisa. Quando os resultados forem publicados os participantes não serão identificados. Caso não queira participar do estudo, terá liberdade de recusar ou abandonar a pesquisa, sem qualquer prejuízo. Além disso, despesas decorrentes da participação na pesquisa serão pagas pelos pesquisadores, assim como qualquer indenização ou ressarcimento por qualquer dano que porventura possa ocorrer. Portanto, atenção: sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisas da Maternidade Climério de Oliveira / Universidade Federal da Bahia (UFBA), no endereço Rua do Limoeiro, 137 Nazaré, Salvador-BA ou pelo telefone: (71) 3283-9211. Os pesquisadores responsáveis por essa pesquisa também estão disponíveis para maiores esclarecimentos. Duas vias serão assinadas e uma via será retida pelo participante de pesquisas.

Salvador-Bahia, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Voluntário ou Marca Digital

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável  
**Isaac Suzart Gomes Filho**  
Feira de Santana-Bahia Tel: 7536230661

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Pesquisadora Participante  
**Kaliane Rocha Soledade Marques**  
Feira de Santana – Bahia Tel: (75) 9231-3291

## APÊNDICE D – TERMO DE APROVAÇÃO NO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA

**CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE  
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA**

**PARECER Nº 450/10**

**Registro CONEP 15782** (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

**Processo nº 25000.013834/2010-96**

**Projeto de Pesquisa:** *“Fatores de risco, biomarcadores e endofenótipos da asma grave”.*

**Pesquisador Responsável:** Dr. Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho

**Instituição:** Universidade Federal da Bahia (**CENTRO ÚNICO**)

**CEP de origem:** Maternidade Climério de Oliveira / Universidade Federal da Bahia (UFBA)

**Área Temática Especial:** Pesquisa com cooperação estrangeira; Genética humana

**Patrocinador:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)



Instituto de Ciências da Saúde  
Programa de Pós Graduação  
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas  
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100  
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>