

ANNE CAROLINA ELEUTÉRIO LEITE

EFEITO DA TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA SOBRE NÍVEIS DE  
PROTEÍNA C-REATIVA NO SORO DE INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE GRAVE

BRASÍLIA, 2012

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANNE CAROLINA ELEUTÉRIO LEITE

EFEITO DA TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA SOBRE NÍVEIS DE  
PROTEÍNA C-REATIVA NO SORO DE INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE GRAVE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães

Co-Orientadora: Profa. Dra. Valéria Martins de Araújo

BRASÍLIA

2012

ANNE CAROLINA ELEUTÉRIO LEITE

EFEITO DA TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA SOBRE NÍVEIS DE  
PROTEÍNA C-REATIVA NO SORO DE INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE GRAVE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília.

Aprovado em (05) (10) (2012)

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães – (presidente)

Universidade de Brasília (UnB-DF) / Faculdade de Ciências da Saúde

Wagner Rodrigues Duarte

Universidade de Brasília (UnB-DF) / Faculdade de Ciências da Saúde

Rivadávio Fernandes Batista de Amorim

Universidade de Brasília (UnB-DF) / Faculdade de Medicina

*Dedico este trabalho a minha família e amiga Professora Mestre Luciana Freitas  
Bezerra.*

## AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que participaram deste estudo, pela colaboração durante todas as fases do mesmo.

À Profa. Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães, pela brilhante orientação deste trabalho. Pela dedicação, ensinamentos, seriedade, primazia sobre a língua portuguesa e, especialmente, pela condução do mesmo baseada na confiança, amizade e notável competência, excelência e inteligência. Obrigada pelo apoio constante a minha carreira docente e por ter sido parte fundamental para meu ingresso nesta.

À Profa. Dra. Valéria Martins de Araújo, co-orientadora deste estudo, parte essencial do vislumbamento, delineamento e desfecho deste. Por toda experiência transmitida durante todas as etapas, clínicas e laboratoriais, pela colaboração na elaboração desta dissertação e, principalmente, pela oportunidade de pesquisar sobre este assunto. Obrigada pela participação marcante, ensinamentos e amizade durante estes anos de convivência.

Ao Prof. Dr. Eduardo Freitas da Silva, pela orientação da parte estatística deste estudo, pela disposição memorável e sugestões engrandecedoras durante o percurso dos desfechos do mesmo.

À Dângela e Mariah, companheiras cirurgiãs dentistas, durante a fase clínica deste estudo. Foi um imenso prazer tê-las conhecido. Obrigada pela troca de conhecimentos.

Ao Robério e André, técnicos do laboratório de exames hematológicos do HUB-DF, pela colaboração na execução e entendimento dos exames efetuados.

Ao meu cunhado Derrick Mulder e minha irmã Profa. Dra. Kelly Cristina Leite Mulder, partes essenciais deste projeto e vida, pela inestimável ajuda nas traduções do inglês para o português. Obrigada pelo carinho e consideração. Obrigada minha irmã pela parceria, companheirismo e amor por toda a vida.

À Profa. Me. Luciana Freitas Bezerra, por ser um ser humano nobre e fundamental em todas as etapas da minha vida profissional e emocional. Obrigada pela sabedoria, perspicácia, afeto e amizade incondicional.

Ao Prof. Me. Eric Jacomino Franco, pela amizade indissociável e constante participação na minha vida acadêmica e pessoal. Obrigada por todos os conselhos, ensinamentos, troca de experiência, ajuda e parceria no trabalho diário, na Periodontia e na vida como um todo.

A todos os Professores, colegas e amigos da UCB-DF, em especial, Prof. Dr. Daniel Rey de Carvalho, pela confiança no meu trabalho, Profa. Dra. Daniela Grisi pela parceria e aprendizado na disciplina de Periodontia, Professoras Andréia de Aquino, Ana Paula do Vale e Mikaela Kogawa pela participação no início deste sonho, amizade e troca de conhecimentos.

Ao amigo Dr. José Bosco Júnior, pelo imensurável conhecimento transmitido durante todos estes anos de amizade e parceria profissional.

As minhas queridas amigas Júlia, Larissa, Alessandra, Graziela, Elaine, Patrícia, Danielle e amigo Arthur, que participaram intensivamente com muito carinho, respeito e amizade durante estes anos de muito estudo e dedicação. A todas vocês “jacobinas” que alimentam a vitalidade e felicidade interior em possuímos uma verdadeira, profunda e eterna amizade. Obrigada queridas amigas por todos estes doze anos de história vivida.

A minha família, pais e irmãos, pelo apoio logístico, emocional e amor incondicional dedicados. Obrigada por permanecerem ao lado em todos os meus passos e sonhos. A Solon Filho, o nosso maior presente nesta vida.

A minha madrinha Rita e prima Júlia, por ser outra dedicada mãe e outra irmã em minha vida, respectivamente.

À música e poesia desta doce vida.

A Deus, sinônimo de minha única força interior.

*“Se a dor te aflige faz dela um poema”*

*(Eça de Queiroz)*

## RESUMO

As doenças periodontais resultam da interação entre hospedeiro e biofilme bacteriano na interface dentogengival. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da terapia periodontal não cirúrgica sobre níveis de proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us) no soro e sua associação com o índice de massa corporal (IMC) e colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) em indivíduos com periodontite grave. O soro de 28 pacientes (idade média: 34,36±6,24; 32% homens) com periodontite grave e 27 controles saudáveis (idade média: 33,18±6,42; 33% homens) foi coletado antes da terapia periodontal. Novas amostras de sangue foram obtidas entre nove e doze meses após dos 23 pacientes que completaram o tratamento periodontal. Todos os pacientes eram não fumantes, não usavam qualquer medicação e não tinham história ou sinais e sintomas detectáveis de doenças sistêmicas. Parâmetros periodontais e sistêmicos, tais como profundidade de sondagem (PS), sangramento à sondagem (SAS), nível de inserção clínica (NIC), evidência radiográfica de perda óssea e parâmetros hematológicos, tais como, contagem do número de neutrófilos, linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos, exame complementar de glicose, lipidograma e níveis de PCR-us, acessados pelo método de nefelometria (imunonefelometria ultrasensível) foram incluídos. A terapia periodontal de suporte (TPS) foi realizada por seis meses. Houve decréscimo de todos os parâmetros clínicos periodontais pós-TPS ( $p < 0,0001$ ). Não existiram diferenças nos parâmetros hematológicos entre os grupos periodontite e controle tanto antes como pós-TPS, com exceção dos níveis de PCR-us. Nesta população, o grupo periodontite encontrou-se na escala de baixo risco (níveis de PCR  $< 1$  mg/L) para doença cardiovascular (DCV) ou médio risco (níveis de PCR entre 1 a 3 mg/L). Antes da terapia, a proporção de pacientes com PCR-us  $< 0,3$  mg/dL no grupo periodontite foi estatisticamente menor que a proporção de pacientes com PCR-us  $< 0,3$  mg/dL nos controles ( $p < 0,0216$ ). Após a terapia, a proporção de pacientes do grupo periodontite com PCR-us  $< 0,3$  mg/dL foi estatisticamente maior (65,22%), quando comparada à proporção apresentada pelo grupo antes da terapia ( $p < 0,0339$ ). Os valores médios no grupo periodontite pós-TPS para IMC e pressão



arterial não diferiram estatisticamente dos valores médios antes da terapia. No entanto, o valor médio para IMC foi estatisticamente menor nos pacientes com PCR-us <0,3 mg/dL (24,63±4,19), comparados àqueles com PCR-us ≥0,3 mg/dL (28,91±6,03) ( $p < 0,0411$ ). O colesterol HDL pós-terapia apresentou valor médio estatisticamente maior que antes da terapia ( $p < 0,0027$ ) e pacientes com PCR-us <0,3 mg/dL apresentaram valor médio de HDL estatisticamente maior (49,08±14,19) que aqueles com PCR-us ≥0,3 mg/dL (37,40±8,10) ( $p < 0,0171$ ) antes da terapia. A redução dos níveis de PCR-us pós-terapia periodontal foi de magnitude suficiente para propiciar mudança positiva na categoria de risco para DCV. A associação entre melhora dos parâmetros clínicos e níveis de PCR em pacientes com periodontite grave demonstra o alcance sistêmico da infecção periodontal. A terapia periodontal constituiu importante ação terapêutica na redução da proteína e aumento de colesterol HDL.

Palavras-chave: proteína C-reativa; periodontite; aterosclerose; doença cardiovascular.

## ABSTRACT

Periodontal diseases result from the interaction between host and bacterial biofilm at the tooth/gingival interface. The objective of this study was to investigate the effects of nonsurgical periodontal therapy on levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in the sera and its association with body mass index (BMI) and HDL cholesterol (high density lipoprotein) in subjects with severe periodontitis. Sera from 28 patients (mean age:  $34.36 \pm 6.24$ ; 32% men) with severe periodontitis and 27 healthy controls (mean age:  $33.18 \pm 6.42$ ; 33% men) were collected prior to periodontal therapy. Blood samples were obtained from 23 patients who completed periodontal therapy (9-12 months). All patients were nonsmokers, were not taking any medication, and had neither history nor detectable symptoms of systemic diseases. Periodontal and systemic parameters such as probing depth (PD), bleeding on probing (BOP), clinical attachment level (CAL), radiographic evidence of bone loss, and hematologic parameters such as the number of neutrophils, lymphocytes, monocytes, basophils and eosinophils, as well as glucose examination, lipid profile, and hs-CRP levels, accessed by nephelometry (high-sensitivity immunonephelometry assay) were included. Supportive periodontal therapy (SPT) was carried out by six months. All clinical periodontal parameters decreased post-SPT ( $p < 0.0001$ ). There were no differences in hematological parameters between periodontitis and control groups both prior to and after SPT, except for levels of hs-CRP. In this study population, the periodontitis group was found to be within the range of low or medium risk (CRP levels  $< 1$  mg/L and between 1-3 mg/L, respectively) for cardiovascular disease (CVD). Before therapy, in the periodontitis group, the ratio of patients with hs-CRP  $< 0.3$  mg/dL was statistically lower than in the control group ( $p < 0.0216$ ). After therapy, the ratio of patients in the periodontitis group with hs-CRP  $< 0.3$  mg/dL was significantly higher (65.22%) compared to the ratio observed before treatment ( $p < 0.0339$ ). The mean values for BMI and blood pressure in the periodontitis group after TPS did not differ statistically the mean values before therapy. However, the mean value for BMI was statistically lower in patients with hs-CRP  $< 0.3$  mg/dL ( $24.63 \pm 4.19$ ), compared with those with hs-CRP

$\geq 0.3$  mg/dL ( $28.91 \pm 6.03$ ) ( $p < 0.0411$ ). HDL cholesterol presented a mean value statistically higher after therapy than before therapy ( $p < 0.0027$ ) and patients with hs-CRP  $< 0.3$  mg/dL presented a mean value of HDL statistically higher ( $49.08 \pm 14.19$ ) than those with hs-CRP  $\geq 0.3$  mg/dL ( $37.40 \pm 8.10$ ) ( $p < 0.0171$ ) before treatment. In systemically healthy patients, severe periodontitis is associated with increased levels of circulating hs-CRP in serum and after resolution of the infection, between three and six months, and SPT for six months, these levels reduced to those of healthy subjects. There was also a significant increase in HDL cholesterol after therapy. The reduced levels of hs-CRP after periodontal therapy was of sufficient magnitude to provide a positive change in the risk category for CVD. The association between improvement of clinical parameters and CRP levels in patients with severe periodontitis demonstrates the systemic effects of periodontal infection. The periodontal therapy was an important therapeutic action in the reduction of the protein and increase HDL cholesterol.

Keywords: C-reactive protein; periodontitis; atherosclerosis; cardiovascular disease.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Frequência de PCR-us do grupo periodontite antes e pós-terapia periodontal de suporte

Figura 2 – Gráfico de caixa que mostra as concentrações no soro de PCR-us no grupo controle (n =27) e grupo periodontite no momento basal e pós-terapia periodontal de suporte (n =28 e 23, respectivamente). A caixa é apresentada com início na posição do primeiro quartil (25%) até o terceiro quartil (75%). A mediana é a linha horizontal dentro da caixa. Os valores menores que a cerca inferior e os maiores que a cerca superior são identificados como valores atípicos.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características e parâmetros clínicos bucais pré e pós-terapia periodontal de suporte

Tabela 2 – Parâmetros hematológicos e bioquímicos iniciais e pós-terapia periodontal de suporte

Tabela 3 – Características, IMC, parâmetros clínicos bucais e características hematológicas no momento basal e pós-terapia periodontal de suporte nos subgrupos de periodontite

Tabela 4 – Comparação entre os níveis de PCR-us e características demográficas, hematológicas, IMC e parâmetros clínicos bucais no momento basal

Tabela 5 – Comparação entre os níveis de PCR-us e características demográficas, hematológicas, IMC e parâmetros clínicos bucais pós-terapia periodontal de suporte

Tabela 6 – Frequência de PCR-us do grupo periodontite antes e pós-terapia periodontal de suporte

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS – amilóide A sérica

AVC – acidente vascular cerebral

DAC – doença arterial coronariana

DCC – doença cardíaca coronária

DCV – doença cardiovascular

DP – doença periodontal

FCG – fluido crevicular gengival

HDL – lipoproteína de alta densidade

IL – interleucina

IM – infarto do miocárdio

IMC – índice de massa corporal

IP – índice de placa

LDL – lipoproteína de baixa densidade

LPS – lipopolissacarídeos

MCP – proteína quimiotática de monócitos

ND – número de dentes

NIC – nível de inserção clínica

PA – periodontite agressiva

PAD – pressão arterial diastólica

PAG – periodontite agressiva generalizada

PAL – periodontite agressiva localizada

PAS – pressão arterial sistólica

PC – periodontite crônica

PCG – periodontite crônica generalizada

PCR-us – proteína C-reativa ultrassensível

PS – profundidade de sondagem

SAS – sangramento à sondagem

TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral alfa

TPS – terapia periodontal de suporte

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	17
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	26
2.1 DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA	26
<b>2.1.1 Proteína C-reativa e Doença Periodontal</b>	32
2.1.1.1 Obesidade, Doença Periodontal e Proteína C-reativa	40
<b>3 OBJETIVOS</b>	46
3.1 OBJETIVO GERAL	46
<b>3.1.1 Objetivos Específicos</b>	46
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b>	47
4.1 INDIVÍDUOS E GRUPOS DE ESTUDO	47
<b>4.1.1 Exame Clínico</b>	48
4.1.1.1 Protocolo de Tratamento / Retenção e Análise Laboratorial	48
4.1.1.1.1 <i>Análise Estatística</i>	50
<b>5 RESULTADOS</b>	53
5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, HEMATOLÓGICAS, IMC E PARÂMETROS CLÍNICOS BUCAIS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO PRÉ E PÓS-TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA	53
<b>5.1.1 Relação entre Proteína C-Reativa Ultrassensível e Características Demográficas, Hematológicas, IMC e Parâmetros Clínicos Bucais</b>	59
5.1.1.1 Efeito da Terapia Periodontal Não Cirúrgica Sobre Níveis de Proteína C-Reativa Ultrassensível	62
<b>6 DISCUSSÃO</b>	66
<b>7 CONCLUSÕES</b>	78
<b>REFERÊNCIAS</b>	79
<b>ANEXOS</b>	94
<b>ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA</b>	94





## 1 INTRODUÇÃO

As doenças periodontais (DP) representam a manifestação patológica da resposta imunoinflamatória do hospedeiro frente ao desafio microbiano na interface dentogengival (1). Variações individuais de resposta podem ser explicadas pela conjunção de fatores, que conferem às mesmas uma natureza complexa. Entre estes fatores, destacam-se susceptibilidade, atribuída especialmente a polimorfismos genéticos, fatores ambientais e virulência.

As formas graves de DP são conhecidas por afetarem até 15% da maioria das populações (2,3). No Brasil, a mais recente Pesquisa Nacional de Saúde Bucal – 2010, conhecida como Projeto SBBrasil 2010, analisou a situação da população brasileira com relação à cárie dentária e doenças da gengiva, dentre outros aspectos. Um dos principais resultados apresentados ao longo do relatório, refere-se à distribuição das formas mais graves da DP de modo mais significativo nos adultos com idade de 35 a 44 anos, nos quais se observa uma prevalência de 19,4% (4).

O termo periodontite reúne, genericamente, formas crônicas de DP, que resultam de uma infecção polimicrobiana e se caracterizam por perda de fibras colágenas e de inserção à superfície cementária, migração apical do epitélio juncional, formação de bolsa periodontal profunda e reabsorção do osso alveolar. Tais danos comprometem, parcial ou totalmente, a função dos tecidos periodontais e podem resultar na perda do dente quando a doença segue curso natural (1).

Na prática clínica atual, dois importantes tipos de periodontite são reconhecidos: periodontite crônica (PC) e periodontite agressiva (PA), terminologia empregada pela Classificação Atual das DP (Academia Americana de Periodontia, AAP, 1999). A PC com maior prevalência em adultos, pode ocorrer também em crianças e adolescentes (5). Nesta, há compatibilidade entre gravidade da destruição óssea e quantidade do biofilme bacteriano dentário e cálculo subgengival, além de taxa de progressão moderada na maioria dos casos. Por outro lado, a PA se caracteriza pela perda rápida de inserção clínica e osso alveolar. Nota-se características comuns para o diagnóstico da PA: não contribuição de história

médica, perda de inserção rápida e destruição óssea e agregação familiar. Outras características consideradas como secundárias podem ou não estar presentes, como depósitos microbianos não consistentes com a gravidade da destruição periodontal, elevada proporção de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, anormalidades de fagócitos e macrófago de fenótipo hiper-responsivo. De acordo com a AAP, o diagnóstico baseia-se em dados clínicos, radiográficos e histórico do paciente. Ensaio de laboratório podem não ser essenciais no diagnóstico diferencial. Além disso, uma revisão sistemática concluiu que não há nenhuma evidência para suportar a existência de diferença na composição da microbiota subgingival entre as formas de PC e PA (6). Embora nenhum marcador sistêmico específico tenha sido associado com a gravidade da destruição periodontal, tem sido sugerido que a PA pode mostrar um perfil sistêmico hiper-responsivo associado à susceptibilidade genética (7). Também, foi sugerido que títulos elevados para *A. actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* são sugestivos de DP generalizada e grave (8,9).

Mais de 700 espécies bacterianas podem ocupar as bolsas periodontais (10) e a combinação de uma microbiota aeróbia e anaeróbia é tipicamente vista na infecção. Substancial destruição tecidual em pacientes com periodontite grave caracteriza-se, em muitos casos, pela presença de bolsas periodontais profundas ao redor de muitos ou de todos os dentes. As lesões epiteliais agregadas equivalem, em tamanho, a uma ferida ulcerada com área de 8 cm<sup>2</sup> a 20 cm<sup>2</sup>, de acordo com estimativas clínicas (11). No entanto, a doença pode permanecer assintomática por décadas, tempo durante o qual sua detecção é feita apenas por exame clínico com sonda periodontal e/ou com radiografias intrabucais (12). Dessa forma, a natureza crônica e cíclica da condição periodontal oferece oportunidade para repetida disseminação hematogênica de patógenos periodontais e exposição direta dos vasos sanguíneos e fígado a patógenos e endotoxinas bucais (13). Adicionalmente, a invasão e multiplicação de microrganismos patogênicos em uma parte do corpo ou tecido, como ocorre na periodontite, podem produzir aos tecidos subsequentes prejuízo e progressão de outras doenças por meio de uma variedade de mecanismos celulares ou tóxicos (1,14). Evidências, desde o início da década de 1990, apontam a DP como um fator de risco para condições sistêmicas, como doenças cardiovasculares (DCV), desfechos adversos da gravidez, diabetes e

doença pulmonar (15).

A resposta sistêmica à periodontite apresenta variação individual e pode ser modulada por aspectos genéticos (polimorfismos e fenótipo hiperinflamatório) e fatores ambientais (por exemplo, o tabagismo ou obesidade) (16-18). Os indivíduos afetados pela doença compartilham polimorfismos comuns em genes específicos considerados importantes na regulação da resposta inflamatória (19,20). Além disso, sabe-se que a carga microbiana não é rotineiramente aumentada em pacientes com periodontite mais grave. Uma explicação alternativa para estes achados foi apresentada, ainda em 1994, por Haffajee; Socransky (21), ao afirmarem que a qualidade da ecologia microbiana confere maior probabilidade de manifestações sistêmicas dessa infecção localizada. Outra explicação apresentada, no mesmo ano, por Harnisch-Gorbach *et al.* (22), sugere a existência de um subgrupo de indivíduos de alto risco com susceptibilidade aumentada. Tal susceptibilidade foi atribuída a características alteradas de resposta inflamatória local e/ou sistêmica. Portanto, ambos aspectos, microbiota e alto risco podem estar implicados nas variações de resposta do hospedeiro que contribuem para o aumento da susceptibilidade ou resistência à progressão da periodontite (23).

Quanto à interação parasita hospedeiro, sabe-se que as citocinas são moléculas mensageiras entre células, implicadas no processo imunológico e inflamatório. Citocinas pró-inflamatórias, por sua vez, são secretadas principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos T recrutados para os sítios de infecção ou inflamação (24). As quimiocinas são citocinas quimiotáticas que atraem leucócitos e macrófagos envolvidos na regulação da resposta imunológica. Assim, a inflamação caracteriza-se pelo surgimento de numerosos biomarcadores inflamatórios, incluindo citocinas (por exemplo, interleucinas [IL]), proteínas de fase aguda, moléculas de adesão, fator de necrose tumoral (TNF) e isoformas de proteína quimiotática de monócitos (MCP), interferons e quimiocinas, entre outros.

No processo inflamatório, a função da resposta de fase aguda é a remoção do(s) agente(s) agressor(s) e a promoção da cura (25). Os componentes desta resposta, em contraste à imunidade celular ou humoral, são em grande parte não específicos e incluem febre, neutrofilia, metabolismo lipídico alterado, hipoferrêmia, gliconeogênese, ativação das vias do complemento e coagulação, bem como a indução de proteínas de fase aguda (24).

Define-se como proteínas de fase aguda aquelas cuja concentração no soro aumenta, pelo menos, 25% em resposta à inflamação (26). Incluem proteínas do complemento, coagulação e sistemas fibrinolíticos, antiproteases, proteínas de transporte, mediadores inflamatórios e outras (27).

Entre tais proteínas, a proteína C-reativa (PCR), haptoglobina, amilóide A sérica (AAS), fibrinogênio são consideradas marcadores de inflamação sistêmica, em reação à estimulação infecciosa, inflamatória e/ou traumática (7,28). Estas são produzidas principalmente no fígado (hepatócitos) em resposta às citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, fator de crescimento transformador [TGF]- $\beta$ , interferon $\gamma$ , e TNF- $\alpha$ ).

A PCR, principal proteína de fase aguda em humanos, foi descoberta em 1930 (29). A síntese extra-hepática de PCR também tem sido relatada em linfócitos do sangue periférico, macrófagos alveolares, neurônios, trato respiratório, placas ateroscleróticas, artéria coronária, rim, tecidos adiposos, células epiteliais do pulmão, células mononucleares do sangue periférico, células epiteliais da córnea e conjuntivais, células musculares lisas e, recentemente, em biópsias gengivais (30,31). Na cavidade bucal, a PCR também foi detectada na saliva e fluido crevicular gengival (FCG) (32-37). O FCG é um transudato do soro e, como tal, contém ambos os componentes do mesmo e moléculas produzidas localmente (38). Todos estes tecidos são considerados como tendo contribuição mínima para os níveis no soro de PCR, enquanto o fígado constitui a principal fonte de PCR (39,40).

Dentre as atividades da PCR, pode-se citar a inibição da proliferação celular, promoção da apoptose celular e aumento na produção de proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1). Tais atividades podem iniciar a reparação da função vascular pelo próprio endotélio vascular, após um processo de agressão vascular (41). As concentrações de PCR, haptoglobina, AAS e fibrinogênio aumentam com a inflamação, enquanto as concentrações de albumina e transferrina diminuem (42).

Os níveis de PCR fornecem informações úteis para o diagnóstico, monitoramento e tratamento do processo inflamatório e doenças associadas. Esses níveis aumentam no soro ou plasma dentro de 24 a 48 horas após o dano tecidual agudo, atingem um pico durante a fase aguda (tão alto como mil vezes mais) e diminuem em poucos dias com a resolução da inflamação ou trauma (43). Variações sazonais nas concentrações de PCR foram também relatadas, tendo sido

observados níveis mais elevados no inverno do que no verão (44). Quanto à variação diurna, não foram encontradas diferenças entre o período da manhã e da tarde (45). Estas variações podem, presumivelmente, ocorrer por estímulos inflamatórios, mas sua liberação não deve se estender por mais de três dias (42). No entanto, uma variabilidade diurna relativamente grande (~30%) foi também relatada (44). Assim, a PCR desempenha um papel chave na resposta imune inata e é facilmente medida devido à longa meia vida plasmática (12 a 19 horas) (41,46).

Em indivíduos saudáveis, os níveis de PCR são encontrados em quantidades vestigiais com valores <0,3 mg/L (47). Sabe-se também que se o nível de PCR encontra-se inferior a 1,0 mg/L, o indivíduo tem baixo risco para o desenvolvimento de DCV. Se o nível de PCR encontra-se entre 1,0 e 3,0 mg/L, o indivíduo tem risco médio. Se o nível de PCR encontra-se superior a 3,0 mg/L, o indivíduo tem alto risco (48,49).

Há opiniões controversas no que diz respeito à variabilidade biológica da PCR. A PCR parece ter uma baixa variação biológica com poucos extremos (45). Os extremos são claros quando concentrações de PCR em recém nascidos (aproximadamente 0,1 mg/L) são comparadas àquelas em indivíduos com mais de 85 anos (níveis de PCR >10 mg/L em 50% dos casos) (44). Há indícios de que a relação entre idade e PCR é diferente para homens e mulheres. Nas mulheres, têm sido relatados níveis de PCR maiores do que em homens. Deve notar-se que as flutuações na PCR e concentrações de citocinas foram reportadas durante o ciclo menstrual (44).

As concentrações de PCR no sangue periférico de pacientes saudáveis sistemicamente, que foram afetados por periodontite, são consideradas baixas quando os valores variam de 1 a 10 mg/L (12,41,50,51). No soro, níveis de PCR podem exceder 100 mg/L na presença de infecção sistêmica irresistível (período agudo da infecção), o que proporciona um marcador útil para rastrear o curso da infecção (12), enquanto a glicoproteína-ácida- $\alpha_1$  é um marcador para recuperação (23).

Um ensaio de alta sensibilidade para medir os níveis de PCR (PCR ultrasensível – PCR-us) foi desenvolvido para detectar níveis mais baixos que os anteriormente considerados como intervalo normal. Dessa forma, em combinação com outros fatores de risco, níveis elevados de PCR-us no soro parecem refletir a

inflamação e risco elevado para DCV (52).

Na população em geral, o aumento da idade e o tabagismo são também fatores de risco estabelecidos para valores de PCR elevados. A concentração de PCR altera ao longo do tempo em indivíduos saudáveis e aumenta com a idade, provavelmente, como um reflexo da crescente incidência de condições patológicas subclínicas de natureza inflamatória, maior acúmulo de gordura corporal e estilo de vida sedentário (53). Dessa forma, níveis elevados de PCR têm sido observados entre indivíduos sem fatores de risco estabelecidos aparentes para PCR elevada, sugerindo que outras condições patológicas podem constituir um estímulo adicional para uma resposta inflamatória sistêmica entre alguns indivíduos (12).

Atualmente, a PCR é considerada um fator de risco para eventos cardiovasculares quando seus níveis são  $>2,1$  mg/L (54,55). Vários estudos recentes têm enfatizado que mesmo níveis moderadamente elevados de PCR no soro são preditores de risco aumentado para DCV entre indivíduos aparentemente saudáveis (16,17,19).

O papel potencial da PCR na patogênese cardiovascular não é totalmente compreendido, porém alguns autores (13,56,57) sugerem que a PCR pode danificar diretamente vasos sanguíneos via ativação da cascata do complemento e pode acentuar diretamente a formação de lesão ateromatosa (ateroma). No entanto, a relação precisa entre a associação de PCR e risco cardiovascular continua sendo uma área de investigação contínua (13).

A PCR não se restringe a apenas um marcador não específico da resposta de fase aguda, pois tem sido demonstrado que esta desempenha um papel na patogênese da aterosclerose por meio de diferentes mecanismos. Como exemplo, atua como uma opsonina que se liga à fosforilcolina presente em muitos tipos celulares, incluindo bactérias e células apoptóticas. Também ativa o sistema complemento, o que faz a PCR ter uma atividade pró-inflamatória (58,59). Adicionalmente, a PCR está associada à disfunção endotelial, definida como perturbação da homeostase vascular normal (dilatação, constrição) (60). Além disso, sabe-se que a PCR 1) sobrerregula a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais; 2) liga-se à fosfocolina de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas; 3) aumenta a captação de LDL dentro de macrófagos; 4) inibe a expressão da enzima óxido nítrico sintetase nas células endoteliais aórticas; 5)

aumenta a expressão e atividade de inibidor ativador de plasminogênio-1 (59). Pode também ligar-se à fosfoetanolamina e fosfocolina de membranas rompidas de bactérias e de células do hospedeiro, bem como à cromatina, pequenas ribonucleoproteínas nucleares, laminina e fibronectina, ativando a cascata do complemento. Os receptores de PCR também existem em macrófagos, monócitos e neutrófilos. Portanto, quando ligada pode marcar células bacterianas e do hospedeiro danificadas para a fagocitose e ajudar a orientar e amplificar a subsequente resposta inflamatória local à infecção, trauma e necrose (61,62). Assim, tanto a PCR como outras moléculas de fase aguda possuem uma grande variedade de funções, que incluem a neutralização de patógenos invasivos, estimulação do reparo e regeneração de uma variedade de tecidos.

Infecções bacterianas crônicas, como a periodontite, são um dos fatores de risco estabelecidos para nível de PCR moderadamente elevado (12). Indivíduos com saúde sistêmica e com periodontite, em especial, formas graves, mostram níveis sistêmicos elevados de IL-6 (19,63-66), uma citocina pró-inflamatória e grande indutora da reação de fase aguda e PCR (28,50,51,53,54,65,67-74), além de dislipidemia (51,75-77), leucocitose moderada (19,78) e hiperfibrinogenaemia (19).

A extensão do aumento nos níveis de PCR em pacientes com periodontite depende da gravidade da doença após o ajuste para a idade, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), uso de estatina, terapias de reposição hormonal, consumo de álcool e tratamento com antibiótico, que são determinantes reconhecidos dos níveis “fisiológicos” de PCR (16,19).

Outros efeitos potenciais sobre a elevação de PCR, tais como artrite, diabetes e obesidade, não parecem anular os efeitos da periodontite no aumento dos níveis de PCR (58). Independentemente do estímulo da resposta de fase aguda, os níveis de PCR podem servir como um marcador de risco para eventos futuros de DCV, especialmente entre indivíduos com níveis normais de lipídios no sangue.

Além das respostas inflamatórias fundamentais, a PCR induz a metaloproteinase da matriz (MMP) 1 e MMP9 em células endoteliais da artéria coronária humana, sugerindo que esta pode ter um papel importante também na destruição do tecido conjuntivo na inflamação periodontal (31). Portanto, presume-se que a expressão local da PCR, observada em biópsias de tecidos gengivais, pode desempenhar papéis importantes no desenvolvimento e progressão da periodontite.



Dessa forma, a medição de proteínas de fase aguda no soro pode ajudar a identificar um subgrupo de pacientes que estão em maior risco para a doença destrutiva, ou revelar aqueles que estão sofrendo um processo de destruição periodontal.

Embora os mecanismos biológicos da associação entre DP e aterosclerose não sejam, ainda, completamente compreendidos, a plausibilidade dessa associação tem sido investigada em ensaios experimentais e clínicos. Estudos experimentais têm demonstrado a capacidade de periodontopatógenos induzirem a agregação plaquetária, formação de células espumosas e o desenvolvimento de ateroma. As evidências suportam, pelo menos, dois mecanismos biologicamente plausíveis: o aumento nos níveis de inflamação sistêmica entre pacientes com periodontite; e a observação que  $10^8$  -  $10^{12}$  de bactérias Gram negativas encontradas nas bolsas periodontais frequentemente migram para a corrente sanguínea (bacteriemia e endotoxemia) (58).

O tratamento da DP tem mostrado reduzir a inflamação sistêmica, tanto em pacientes com saúde sistêmica, como em pacientes com história de eventos cardiovasculares, (65,70,79-81) com uma variação entre indivíduos (16). Estes achados sugerem que citocinas inflamatórias induzidas pela periodontite podem mediar a ligação com a DCV. Portanto, existe, atualmente, um conjunto de evidências que indicam que a inflamação sistêmica está presente em pacientes com DP.

Janket *et al.* (2003) (82) relataram, numa importante meta-análise, a relação entre doença cardíaca coronária (DCC), acidente vascular cerebral (AVC) e periodontite. Os autores encontraram que há um risco relativo de 1,2, o que significa existir o risco aumentado em 20% de se contrair doenças coronárias quando a periodontite está presente. Para a isquemia vascular cerebral, Janket *et al.* (2003) (82) encontraram um risco relativo aumentado de 40% de se ter um evento isquêmico cerebral, por exemplo, AVC, quando a periodontite está presente. Também, Scannapieco *et al.* (2003) (83) encontraram que a DP pode estar modestamente associada com a aterosclerose, infarto do miocárdio (IM) e DCV. Porém, para outros pesquisadores, ainda não está claro se a PCR está causalmente relacionada a desfechos cardiovasculares ou esta se caracteriza apenas como consequência dos mesmos ou como marcador de outras causas (59,84). Assim,

estudos de intervenção e epidemiológicos longitudinais de larga escala são necessários para validar a associação entre DP e DCV, bem como para determinar se há uma relação de causalidade entre estas doenças.

Os estudos de intervenção randomizados realizados até o ano de 2006, com o objetivo de reduzir os níveis de PCR por meio da terapia periodontal não cirúrgica, não suportaram a hipótese que a infecção periodontal poderia ter efeito sobre os níveis de PCR (59). No entanto, em 2010, uma revisão sistemática/meta-análise (60) descreveu que o efeito global da terapia periodontal foi associado com redução de 0,5 mg/ml ( $p = 0,005$ ) nos níveis de PCR, dando suporte à hipótese de uma associação entre periodontite e inflamação sistêmica. Recentemente, outra revisão sistemática/meta-análise relatou uma redução de 0,231 ( $p = 0,000$ ) nos níveis médios de PCR, após o tratamento periodontal não cirúrgico (85). No entanto, os autores concluíram que ainda são necessárias investigações complementares sobre o possível impacto da periodontite na DCV ou mesmo se há uma relação causal entre a periodontite e DCV.

Mediante o exposto, este estudo teve como objetivo investigar a contribuição da periodontite grave, bem como os efeitos da terapia periodontal não cirúrgica na resposta inflamatória sistêmica, quanto à elevação dos níveis de PCR no soro e sua correlação com IMC e colesterol HDL. Para isto, a resposta individual de cada paciente ao tratamento foi considerada, respeitando-se o tempo de resolução da inflamação em cada indivíduo e, a partir desta, o estabelecimento da terapia periodontal de suporte (TPS) por seis meses.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

A partir do estudo de Mattila *et al.* (1989) (86) uma série de autores tem avaliado a força da evidência e plausibilidade biológica da inter-relação entre infecções dentárias e DCV. Os dados disponíveis, até o momento, indicam que as doenças periodontais conferem risco moderado para a aterosclerose (68,87) e que indivíduos com periodontite generalizada grave apresentaram razões de chances aumentadas para eventos cardiovasculares (16,88).

Aterosclerose consiste no processo inflamatório de formação da placa ateromatosa, que se inicia com o dano à célula endotelial e se segue pelo recrutamento subendotelial de monócitos com formação de uma estria volumosa, estabelecendo-se, então, a lesão inicial. A ativação das células endoteliais não apenas recruta monócitos para a parede do vaso, mas também estimula a proliferação de músculo liso. O espessamento deste e restrição do lúmen, conseqüentemente à formação de uma placa elevada no interior da parede do vaso, são compensados pelo aumento no diâmetro. Eventualmente mais monócitos são recrutados para a área subendotelial da parede íntima e se diferenciam em células espumosas, levando ao acúmulo de lipídios, que ao sofrerem oxidação, sintetizam colesterol. Uma camada fibrosa subendotelial separa o núcleo lipídico carregado de células espumosas do lúmen. No entanto, ao longo do tempo, este núcleo se expande, especialmente na presença de dieta rica em lipídios e pode se tornar calcificado e necrótico, devido à troca pobre de oxigênio da parede do vaso. O processo de calcificação resulta no "endurecimento" das artérias e, muitas vezes, aumenta a resistência periférica total resultando em aumento da pressão arterial. A zona fibrosa pode também tornar-se ulcerada. O espessamento da parede íntima e média, normalmente mensurado por ultrassonografia da carótida, representa uma

avaliação clínica quantitativa de aterosclerose subclínica e é referido como espessura da parede íntima média carotídea. O progresso da aterosclerose avança com a idade e o lúmen do vaso pode ser diminuído ao longo do tempo com ou sem sintomas clínicos. A angina é um sintoma comum de oclusão do vaso coronário, que leva à oxigenação insuficiente do coração como consequência da perfusão miocárdica pobre (13). Eventos agudos tais como ataques cardíacos ou AVC ocorrem quando a capa fibrosa do ateroma se desestabiliza e se rompe, iniciando a formação de um trombo da parede do vaso. O trombo se caracteriza por plaquetas circulantes, que rapidamente coalescem com neutrófilos adjacentes e se agregam dentro de um coágulo em rápida expansão que oclui a parede. Se o tecido não sofrer uma re-perfusão dentro de horas, esta oclusão resulta em necrose isquêmica distal ao trombo, levando ao infarto do miocárdio (IM) ou AVC. Dessa forma, a aterosclerose pode levar à doença cardíaca coronária (DCC), bem como doença cerebral e IM.

Várias características em comum podem ser assinaladas entre aterosclerose e DP. Ambas são mais propensas a ocorrer em pessoas de maior idade, do sexo masculino, com menores recursos financeiros e baixos níveis de escolaridade, que fumam e são socialmente isoladas. Além disso, a DP e DCC compartilham os importantes fatores de risco como tabagismo, obesidade e diabetes. Esses provavelmente coexistem em muitos pacientes (89).

Tais semelhanças indicam que doenças periodontais e doenças cardíacas compartilham um percurso causativo similar (58).

As infecções têm sido reconhecidas como fatores de risco para eventos tromboembólicos e aterogênese. Bactérias Gram negativas ou o associado lipopolissacarídeo (endotoxina), quando apresentados como um desafio sistêmico em modelos animais, podem induzir à infiltração de células inflamatórias nos principais vasos sanguíneos, proliferação do músculo liso vascular, degeneração gordurosa vascular e coagulação intravascular. As semelhanças notáveis da lesão vascular induzida e a história natural da aterogênese levaram investigadores sugerirem que, além de influência genética, estilo de vida e hábitos alimentares, infecções de origem desconhecida podem contribuir para a doença cardiovascular observada (13).

A carga inflamatória crônica da infecção periodontal e a resposta do

hospedeiro fornecem a base para as associações observadas entre DP e aterosclerose, DCC e AVC. Adicionalmente, os efeitos da DP, que resultam em aumentos na liberação hepática de PCR, podem também fundamentar ou contribuir para o risco ao ataque cardíaco ou AVC relacionado com o aumento nos níveis séricos de PCR (13,57).

Beck *et al.* (2000) (58) descreveram um modelo conceitual fundamentado no traço hiperinflamatório para explicar a inter-relação entre DP e doença cardiovascular aterosclerótica. De acordo com este modelo, certos indivíduos apresentam em resposta aos estímulos, produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e mediadores de lipídios, monócitos e outros tipos de células. Esta característica de hiperinflamação pode ser induzida pela exposição genética, comportamental e ambiental e pode servir como antecedente comum de risco cardiovascular e periodontal. No entanto, a inflamação sistêmica causada por bacteriemias e endotoxemias, oriundas de uma microbiota bucal patogênica, podem promover aumento da prevalência e gravidade das DCV.

A aparente disseminação de patógenos da cavidade bucal na lesão de ateroma de grandes vasos (por exemplo *Porphyromonas gingivalis*) também pode ser observada (13,19). Assim, desde que a doença coronária é um processo multifatorial, a periodontite pode contribuir para uma certa fração de casos. No entanto, muitos outros fatores podem também desempenhar um papel causal independente da aterogênese (58). Sabe-se, ainda que em indivíduos livres de aterosclerose, a presença de uma infecção crônica previu cerca de 40% de novas lesões ateroscleróticas (90).

Desse modo, na periodontite e em outras condições inflamatórias, as citocinas pró-inflamatórias podem estar estreitamente associadas com os aspectos mais crônicos da DCV, tais como formação e progressão de placas arteriais. Por outro lado, as exposições microbianas e de lipopolissacarídeo podem estar relacionadas com os aspectos mais agudos da DCC e AVC, tais como formação de trombos (58).

Um relato de consenso sobre periodontite e doença cardiovascular aterosclerótica foi elaborado pelo *American Journal of Cardiology* e *Journal of Periodontology* em 2009 (91). A relação causal entre periodontite e doença arterial coronariana (DAC) foi questionada numa meta-análise de dados ligando as duas

doenças. Concluiu-se que a DP é fator de risco ou sinalizador independente de tradicionais fatores de risco para a DAC, com estimativas de risco relativo que variam de 1,24 para 1,35. Outra meta-análise também encontrou aumento significativo da prevalência e incidência de DAC em pacientes com periodontite, o que levanta, novamente, a possibilidade de que a periodontite prevê independentemente a DAC. No entanto, as duas meta-análises concluíram que estudos adicionais são necessários para melhor definir a relação entre as duas doenças. Também, a análise de resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey I* (NHANES I) e o estudo de acompanhamento epidemiológico do NHANES (NHEFS) encontraram que a DP é um fator de risco importante para todas as formas de doença cerebrovascular, especialmente o AVC não hemorrágico. Dados do *Health Professionals Follow-Up Study* (HPFS), que envolveu >50,000 profissionais de saúde do gênero masculino, revelaram que a DP e poucos dentes, no momento do exame, foram correlacionados com o aumento do risco de AVC durante o período subsequente de acompanhamento por 12 anos. Alguns estudos, no entanto, não encontraram uma relação entre periodontite e doença cerebrovascular. Além disso, foi relatada a ligação direta entre a doença arterial periférica e periodontite quanto ao aumento no soro de citocinas como IL-6 e TNF- $\alpha$ . Outro estudo relacionado à doença arterial periférica, conduzido em 212 mulheres jovens (idade média de  $48 \pm 7$  anos), encontrou uma relação independente entre doença arterial periférica e história de periodontite, todavia não afetada pelo nível de PCR-us (91).

Maiores níveis de fibrinogênio e PCR no plasma, bem como leucocitose, são estabelecidos como fatores de risco para as complicações tromboembólicas da doença vascular. A IL-6, citocina pró-inflamatória expressa na DP, atua em hepatócitos para induzir reagentes de fase aguda, como o fibrinogênio, que aumenta a viscosidade do sangue e promove a formação de trombos. Portanto, existe a hipótese do papel da IL-6 na modulação das respostas inflamatórias para condições inflamatórias como a aterosclerose e artrite reumatóide. Acredita-se que a variabilidade individual quanto à capacidade de sintetizar e liberar IL-6 pode modular a predisposição para várias doenças inflamatórias. Provas recentes de que adipócitos lançam IL-6 e que a hiperglicemia evoca a produção de IL-6 pelo endotélio podem explicar por que o fibrinogênio no plasma é aumentado na

obesidade visceral e diabetes não controlada. A IL-6 é lançada por uma variedade de células e tecidos (por exemplo, monócitos, células B) em resposta à estimulação por citocinas monócito derivadas como a IL-1 e TNF (92).

Medidas práticas preventivas podem ser particularmente úteis para pacientes com ateroma pré-existente e níveis plasmáticos elevados de reagentes de fase aguda. A supressão da produção das citocinas monócito derivadas, por exemplo, com o uso de óleo de peixe, ácido linolênico- $\alpha$  e pentoxifilina, podem consequentemente reduzir a síntese de IL-6. O consumo moderado de álcool, bem como a reposição de hormônio sexual também parecem inibir a produção ou atividade da IL-6. Adicionalmente, uma vez que a IL-6 desempenha papel fisiológico crucial na geração e ativação de osteoclastos, estas medidas podem também auxiliar na preservação da densidade óssea (28,93,94).

A principal citocina monócito derivada, IL-1, não induz a produção de PCR e, na verdade, suprime a produção de fibrinogênio em hepatócitos humanos. No entanto, a IL-1 e TNF- $\alpha$  podem potencializar modestamente a indução de PCR pela IL-6. Dessa forma, é razoável presumir que níveis elevados de PCR e fibrinogênio no plasma muitas vezes são indicativos, embora não invariavelmente, de atividade aumentada de IL-6 em hepatócitos. Estudos em pacientes doentes crônicos mostram forte correlação do aumento dos níveis séricos de PCR com os níveis de IL-6, mas não com outras citocinas. Também, a infusão de anticorpos monoclonais para IL-6 normaliza os níveis elevados de PCR em pacientes com vários tipos de câncer (60,93). Por outro lado, ainda não foi demonstrado se o bloqueio da resposta de IL-6, em modelos de animais transgênicos ou em humanos, pode atenuar a infecção bucal mediada e aumentos na PCR (13).

Sabe-se que, em humanos e animais, a IL-1 e TNF $\alpha$  têm duração bastante curta dentro do soro (horas a dias). Porém, a IL-6 pode permanecer elevada por períodos prolongados de tempo (semanas). Por esta razão, na detecção de mediadores inflamatórios séricos que iniciam e propagam a resposta de fase aguda, a IL-6 parece ser uma medida mais prática e encontrada com mais frequência no soro humano do que a IL-1 ou TNF $\alpha$  por métodos (por exemplo ensaios imunoenzimáticos [ELISA]) de alta sensibilidade (13).

O soro e perfis de citocinas inflamatórias foram avaliados em 124 pacientes internados com DCC e 43 pacientes internados sem evidência de DCC (grupo

controle). Em todos os pacientes, foram realizados questionários e exame de saúde periodontal, como também foram analisadas amostras de sangue venoso. Ambos os grupos foram divididos em dois subgrupos de acordo com a presença ou ausência de PC. A prevalência de PC foi superior em pacientes do grupo DCC quando comparada ao grupo controle. Níveis de colesterol total, triglicérides, LDL, LDL oxidada, PCR-us, IL-6, e TNF- $\alpha$  estavam significativamente mais elevados em pacientes com DCC e PC do que naqueles sem periodontite. Os autores concluíram que a PC pode ser associada com a DCC (95).

Outro marcador para o risco de desenvolvimento da aterosclerose é a disfunção endotelial das paredes da artéria, que ocorre desde o início da patogênese da aterosclerose como uma resposta à presença de outros fatores de risco. A disfunção endotelial presente em todas as fases da aterosclerose é caracterizada por uma vasoconstrição, fenótipo endotelial pró-coagulante, ativação plaquetária e antifibrinolítica. Embora ainda não esteja clara a base fisiopatológica para a associação entre DP e aterosclerose, mecanismos propostos para a associação incluem: 1) lipopolissacarídeos, componentes estruturais de bactérias Gram negativas estimulam os monócitos humanos e células endoteliais a produzirem e secretarem substâncias inflamatórias, tais como, interleucinas, TNF- $\alpha$ , e assim por diante. Estas substâncias afetam diretamente a função endotelial; 2) invasão direta de microrganismos periodontais que entraram dentro da circulação e aderiram às paredes das artérias (13).

Evidência convincente sobre os efeitos cardioprotetores da terapia periodontal foi reportada por Tonetti *et al.* (2007) (96) ao observarem que a melhora significativa na função endotelial foi linearmente associada com redução das lesões periodontais e redução de sangramento à sondagem. Conclui-se que a terapia periodontal pode resultar em uma diminuição do risco para DCC em pacientes tratados com ou sem DCC (89).

Ainda como efeito da terapia periodontal, a espessura da íntima média carotídea, um parâmetro anatômico diretamente responsável pela aterosclerose, apresentou significativa diminuição de espessura, mediante redução da carga bacteriana bucal (97,98).



### 2.1.1 Proteína C-reativa e Doença Periodontal

Os primeiros relatos sobre os níveis de PCR na doença periodontal foram publicados na década de 60. Inicialmente, em 1962, Adam e Christides (99) realizaram um estudo, no qual foram detectadas 20 reações positivas para PCR, relacionadas a casos de periodontite marginal e abscessos periodontais, em um total de 40 casos examinados. Após, em 1968, no estudo de Shklair *et al.* (100) indivíduos com gengivite ulcerativa necrosante (GUN) apresentaram a maior porcentagem de PCR (66,7%), comparados aos indivíduos com periodontite grave (50%), enquanto aqueles com gengivite grave apresentaram a menor porcentagem (28,6%). Reações positivas para PCR ocorreram em 45,5% dos indivíduos com DP grave e em 14,3% daqueles com doença moderada.

Em estudos mais recentes, a gengivite, não tem demonstrado influência sobre os níveis de PCR. Fraca associação com a proteína foi observada entre jovens finlandeses que apresentavam gengivite (101). Adicionalmente, a expressão de mRNA de PCR foi maior em tecidos de pacientes com periodontite comparados àqueles afetados por gengivite (31).

Até mesmo o possível efeito do acúmulo inicial do biofilme dentário sobre os níveis sorológicos de proteínas de fase aguda, incluindo PCR, transferrina e alfa-1-antitripsina, durante gengivite experimental em humanos, foi investigado (102). Porém, nenhuma mudança significativa foi detectada nestes reagentes. Mediante a pequena correlação detectada, até o presente, ainda não está claro se há alguma influência da gengivite sobre marcadores de risco para DVC (103).

Em contrapartida, há forte evidência de que a periodontite constitui um fator infeccioso e inflamatório capaz de aumentar a síntese hepática de PCR, que, por sua vez, é reconhecida como um fator de risco para DCV (13). Dados de modelos animais sugerem que a infecção periodontal pode ser suficiente para aumentar os níveis séricos de PCR (104). No modelo experimental em *Macaca mulatta*, a periodontite provocou aumento de PCR no soro (105).

O aumento de PCR na periodontite tem sido relatado por diversos autores (23,63,106,107).

A elevação dos níveis da proteína pode também estar relacionada à atividade da doença, conforme reportaram Ebersole *et al.* (1997) (23), em um estudo que incluiu 40 indivíduos com idade entre 35-55 anos. PCR e haptoglobina, além de se mostrarem significativamente aumentadas no soro, comparadas aos controles ( $P < 0,001$ ), permaneceram elevadas em pacientes com mais sítios ativos da doença ao longo de um período de seis meses ( $P < 0,02$  e  $P < 0,001$ , respectivamente). Estes achados sugerem que a atividade da doença reflete nos níveis destes reagentes.

Loos *et al.* (2000) (63) demonstraram que pacientes com periodontite generalizada ( $n = 54$ ) e localizada ( $n = 53$ ) exibiram maiores níveis de PCR (1,45 e 1,30 versus 0,90 mg/L, respectivamente,  $P = 0,030$ ), comparativamente aos controles. Nos casos de periodontite generalizada, o número de leucócitos foi maior que nos indivíduos com doença localizada, provavelmente devido à correlação existente entre IL-6 e PCR e de ambas com neutrófilos.

Em uma importante revisão sistemática e meta-análise, Paraskevas *et al.* (2008) (106) concluíram que a maioria dos estudos mostraram níveis de PCR mais altos ( $> 2,1$  mg/L) em pacientes com DP do que em controles. Mostrou-se em dez estudos caso controle que a diferença média de PCR entre pacientes e controles foi de 1,56 mg/L ( $p < 0,00001$ ).

Níveis aumentados de PCR, glicose, fibrinogênio e IL-18 e níveis diminuídos de IL-4 foram detectados por Buhlin *et al.* (2009) (107) em um modelo de análise de regressão logística multivariada, compensado para idade, gênero, fumo e IMC, em 68 pacientes com periodontite. Quanto ao aumento da PCR, observou-se razão de chances [OR] 4,0 e intervalo de confiança [CI] 1,4-11,4; fibrinogênio (OR 8,7, CI 2,6-28,4), IL-18 (OR 6,5, CI 2,2-19,5) e quanto à diminuição dos níveis de IL-4 (OR 0,12, CI 0,0-0,5), comparados aos controles. Além disso, houve aumento sobre níveis de anticorpos contra proteínas de choque de calor (Pcc)-65 (OR 2,8, CI 1-7,6) e 70 (OR 2,9, CI 1,1-7,8) e diminuição dos níveis de anticorpos contra Pcc60 (OR 0,3, CI 0,1-0,8).

O edentulismo total significa ausência de foco infeccioso periodontal, embora ainda possam permanecer periodontopatógenos em outros sítios bucais como

tonsila e língua. Espera-se, dessa forma, que indivíduos totalmente edêntulos tenham níveis de PCR significativamente mais baixos que indivíduos com periodontite e níveis comparáveis a indivíduos saudáveis. No entanto, Slade *et al.* (2000) (12) ao avaliarem uma amostra aleatória da população dos Estados Unidos, incluindo 12,949 indivíduos dentados e 1,817 indivíduos desdentados com  $\geq 18$  anos de idade, encontraram, entre edêntulos e indivíduos com DP, níveis de PCR igualmente aumentados, quando comparados a indivíduos sem DP. Os autores destacaram a probabilidade de que entre os edêntulos, muitos indivíduos tivessem história pregressa de DP grave. Porém, é improvável que uma infecção periodontal prévia ao edentulismo fosse ainda, no momento do exame, responsável por níveis elevados da proteína. Assim, é possível que outros fatores de risco ou doenças inflamatórias sistêmicas ou locais, não examinados neste estudo, fossem responsáveis pelos níveis de PCR observados nos indivíduos desdentados.

Por outro lado, a exodontia múltipla de todos os dentes (108) resultou, após quatro meses, na diminuição de todos os marcadores inflamatórios e trombóticos relacionados ao risco cardiovascular (PCR, plasminogênio, fibrinogênio, contagens de leucócitos e plaquetas). Em um estudo piloto, Rahman *et al.* (2005) (109) mostraram que a extração de dentes condenados periodontalmente e substituição por implantes acarretaram na redução dos níveis de PCR de 3,45 para 1,55 mg/dL após 12 meses ( $P < 0,01$ ). Seis, nove e doze meses após a colocação dos implantes os valores médios de PCR foram significativamente menores dos valores médios de PCR no pré-operatório ( $P < 0,01$ ).

A correlação de periodontopatógenos com os níveis de PCR constitui outro importante aspecto de avaliação da PCR na periodontite, bem como a associação dos microrganismos com a gravidade da doença e perda óssea ou de inserção. Entre os estudos que realizaram esta correlação, destacam-se Noack *et al.* (2001) (50) que observaram elevação da PCR em indivíduos infectados por periodontopatógenos, além de níveis elevados de PCR ( $\geq 3$  mg/L) com percentagem significativamente maior no grupo de indivíduos com perda de inserção elevada, quando comparado ao grupo controle. Outros estudos (9,19,71,73,110,111) confirmaram uma relação dose dependente entre a perda óssea alveolar, gravidade da DP, presença de *P. gingivalis* e a elevação de PCR. Em contraste, os títulos para *A. actinomycetemcomitans* não foram associados com níveis de PCR (9,71).

A presença da PCR no fluido crevicular gengival (FCG) foi avaliada por alguns autores. No entanto, a correlação encontrada entre PCR-us no soro e periodontite, nem sempre foi correspondida pela análise da PCR-us no FCG. Sibraa *et al.* (1991) (36) avaliaram apenas a presença de PCR no FCG em sítios com DP e não encontraram diferenças significativas com os níveis detectados nos sítios saudáveis. O estudo de Tüter *et al.* (2007) (37) por sua vez, empregou ambas as análises, soro e FCG. A correlação encontrada entre níveis séricos de PCR-us e parâmetros clínicos e entre níveis séricos de PCR-us e volume do FCG, não foi observada na avaliação da PCR-us do FCG. Não houve correlação entre níveis de PCR-us do FCG e parâmetros clínicos, volume do FCG, ou níveis de PCR-us no soro. Ebersole *et al.* (1997) (23) identificaram níveis elevados de várias proteínas de fase aguda (PCR, antitripsina- $\alpha_1$ , macroglobulina- $\alpha_2$ ) no FCG como consequência de reações inflamatórias gengivais localizadas e, presumivelmente, como resultado de numerosas interações hospedeiro bactéria no sulco.

Dessa forma, a PCR-us no FCG pode não estar correlacionada com a periodontite (36,37), porém torna-se necessária cautela ao interpretar estes resultados, pois muitas das amostras do FCG tiveram níveis não detectáveis de PCR-us (54). Há várias explicações possíveis e hipotéticas para estes resultados: 1) Ao contrário do FCG, a PCR sérica pode ser medida facilmente devido à longa meia vida plasmática (12 a 18 horas) (46); 2) A PCR no FCG pode ter “turnover” mais rápido do que a PCR no soro; 3) Um reagente de fase aguda como a PCR pode não ser refletido o suficiente no FCG coletado de pacientes com PC; 4) Diferentes situações podem influenciar os níveis séricos de PCR; 5) A medição de PCR-us no FCG por ensaio imunoenzimático indireto (ELISA) pode não ser suficiente; 6) Enzimas, incluindo enzimas de largo espectro de microrganismos no FCG, podem quebrar a PCR no FCG; 7) Ligação ativa de componentes do FCG, incluindo a PCR no tecido inflamado, pode resultar em seus níveis diminuídos no FCG; e 8) O peso molecular e carga da PCR podem evitar a difusão de PCR do tecido para o FCG (54). Fitzsimmons *et al.* (2010) (18) sustentam a hipótese que indivíduos com evidência de biomarcadores inflamatórios sistêmicos ou locais no FCG são mais propensos a sofrer de DP. No entanto, estudos futuros necessitam abordar a correlação entre FCG e níveis séricos de PCR. Se os níveis de PCR no FCG são idênticos aos do soro, então a simples coleta de FCG poderia ser um meio não

invasivo de obtenção dos níveis de PCR no soro, a fim de se determinar a gravidade da inflamação sistêmica (38). Além disso, kits que podem ser colocados ao lado da cadeira odontológica para mensurar a PCR utilizando os fluidos bucais estão atualmente em desenvolvimento (32,112) e poderiam fornecer um novo meio de triagem dos pacientes para a inflamação sistêmica.

De acordo com alguns autores, existe uma relação entre a gravidade da DP e os níveis aumentados de PCR da saliva (32,35). Em contraste, Aurer *et al.* (2005) (33) relataram que indivíduos desdentados e pacientes com PC tinham concentrações significativamente reduzidas de PCR na saliva.

A gengiva humana é capaz de produzir a PCR *in situ* e pode ser associada com a atividade da IL-6, além de contribuir parcialmente para os níveis de PCR no FCG, saliva e soro (30). No estudo, a expressão de mRNA de PCR foi fortemente correlacionada com a IL-6 ( $r = 0,694$ ,  $p < 0,001$ ). Tanto a proteína PCR, identificada por imuno-histoquímica e “Western blotting”, como mRNA de PCR, identificado por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) e reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, foram detectados no epitélio gengival humano reconstituído (RHGE). No entanto, Megson *et al.* (2010) (38) concluíram, diferentemente, que a presença de PCR no FCG e tecidos periodontais parece ser de origem sistêmica, uma vez que não encontraram mRNA da PCR nos tecidos periodontais. A proteína apresentou distribuição difusa no interior do tecido conjuntivo periodontal e não se mostrou associada às células. Este achado serviu para os autores como um indicativo de ausência de produção local da PCR.

No ano seguinte, a publicação de Maekawa *et al.* (2011) (31) sobre a produção extra-hepática de PCR em tecidos gengivais inflamados compostos de células epiteliais gengivais humanas (HGECs), fibroblastos gengivais humanos (HGFBs) e células epiteliais arteriais humanas (HAECs) corroborou com os achados de Lu & Jin (2010) (30). Cabe ressaltar que ambos, HGECs e HGFBs produzem IL-1 $\beta$ , o que resulta na produção de IL-6 e, conseqüentemente, PCR por HAECs adjacentes. Quanto à detecção de PCR em células endoteliais arteriais, deve-se considerar a capacidade de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* invadirem tecidos periodontais, espalharem-se entre as células vizinhas e alcançarem a placa aterosclerótica humana. Conseqüentemente, interagem

diretamente com as células endoteliais arteriais, resultando na produção local de PCR em adição à indução de PCR pelas células hepáticas.

Formas graves de DP parecem apresentar perfis inflamatórios semelhantes quanto aos níveis de marcadores inflamatórios, incluindo níveis de PCR-us, citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas (IL-8, fator de crescimento endotelial vascular, monócito quimiotaxina proteína 1, macrófago inflamatório proteína 1 $\alpha$  e macrófago inflamatório proteína 1 $\beta$ ) (7). Da mesma forma, perfis semelhantes foram observados quanto ao estresse oxidativo (113) e quanto à produção de anticorpos (114). Tais semelhanças podem refletir na similaridade clínica observada em muitos casos graves de DP, que se confundem por apresentarem, por um lado, os mesmos aspectos clínicos e, por outro, divergências quanto a outros dados importantes para o diagnóstico, como idade e presença de irritantes locais. Sendo, assim, o diagnóstico diferencial entre PA e PC grave torna-se dificultado em muitos casos.

Contrariando os resultados com perfis inflamatórios semelhantes, Chopra *et al.* (2012) (115) encontraram níveis de PCR significativamente maiores na PA, quando comparados à PC e correlacionados positivamente com a quantidade da destruição periodontal.

Adicionalmente, polimorfismos da IL-6 e haplótipos mostraram associação mais forte para PAL do que para os outros fenótipos da DP, no estudo de Nibali *et al.* (2009) (94), ao analisarem cinco polimorfismos da IL-6 em 765 indivíduos (167 – periodontite agressiva generalizada [PAG]; 57 – periodontite agressiva localizada [PAL]; 310 – PC; e 231 com periodonto saudável). Embora, os autores tenham concluído que mais estudos são necessários para examinar o papel de genótipos da IL-6 e haplótipos na PA, tais polimorfismos podem explicar, em parte, a maior resposta inflamatória vista nos casos clássicos de PA, comparados aos de PC.

A evidência de que a periodontite constitui um fator infeccioso e inflamatório capaz de aumentar a síntese hepática de PCR provém também da relevante contribuição que os estudos envolvendo terapia periodontal têm proporcionado.

Cabe ressaltar que a eficácia claramente estabelecida do tratamento periodontal sobre a resolução da inflamação e cura dos tecidos periodontais envolve a modificação da microbiota, com recolonização de bactérias comensais e

restabelecimento da homeostasia. Isto significa, entre outros benefícios, baixa na produção de mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, pouco ou nenhum alcance sistêmico dos mesmos.

Com base neste conhecimento, modalidades terapêuticas variadas têm sido testadas quanto aos efeitos sobre os níveis sistêmicos de PCR e outros marcadores inflamatórios. Tais modalidades incluem terapia periodontal básica (TPB) associada ou não a anti-inflamatórios, antimicrobianos tópicos ou sistêmicos, terapia periodontal intensiva (TPI) e terapia cirúrgica.

A bacteriemia ou endotoxemia ocasionadas pela instrumentação durante o procedimento de raspagem subgingival provoca uma resposta inflamatória e alterações sistêmicas, que duram cerca de uma semana (116). Ademais, 24 horas após ambas, TPB e terapia cirúrgica, os níveis de PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6 se mostram elevados (96,117). Na TPB, os níveis atingem valores ainda maiores do que na terapia cirúrgica (118).

Entre os trabalhos que se basearam somente na TPB, destacam-se Marcaccini *et al.* (2009) (54), que obtiveram redução de IL-6 e de concentrações de PCR-us circulantes no soro, três meses pós-tratamento em 25 indivíduos não fumantes com doença periodontal.

Outro estudo baseado na TPB (19) obteve redução significativa dos níveis de PCR somente seis meses após conclusão da terapia. Os autores consideraram como relativa a eficácia da terapia na resolução da infecção, o que explicaria a retardada diminuição dos níveis da proteína. Em um modelo multivariado, os níveis séricos de PCR foram significativamente associados com a conclusão do tratamento periodontal, após correção para potenciais covariáveis (idade, IMC, gênero, tabagismo) e polimorfismos na IL-6 (-174 C/G) e IL-1A (-889) genes. Redução média de 0,5 mg/L na PCR sérica foi observada seis meses após a conclusão da terapia periodontal. A melhora observada nos níveis da proteína deveu-se aos indivíduos com resposta acima da média, ou seja, indivíduos que ao final dos seis meses apresentaram <30 bolsas residuais e <30% de sítios com SAS.

Ainda no mesmo ano, D'Aiuto *et al.* (116) relataram que indivíduos com melhor resposta à terapia periodontal tiveram diminuída sua categoria de risco inflamatório (OR 4,8, 95% CI 1,4-15,8), após correção para idade, gênero, etnia e tabagismo.

TPI compreende raspagem e alisamento radicular subgengival de todos os dentes em uma única sessão com curetas manuais e/ou aparelhos ultrassônicos e provoca intensa resposta inflamatória, acompanhada algumas vezes de hipertermia. No estudo de D'Aiuto *et al.* (2006) (92), a TPI, associada ou não ao uso local complementar de microesferas de minociclina, foram comparadas quanto aos efeitos sobre os níveis de PCR. Reduções nos níveis de PCR nos períodos de um e dois meses pós-terapia foram significativamente maiores nos indivíduos que receberam TPI associada à minociclina, comparados àqueles que receberam somente TPI, além do melhor perfil lipídico alcançado e mudanças subsequentes no risco cardiovascular.

Subdoses de doxiciclina complementares à raspagem e alisamento radicular subgengival não apresentaram efeitos adicionais à TPB quanto à melhoria dos níveis de PCR-us (119). Os autores consideraram que o período de seis semanas de administração da doxiciclina pode ter sido insuficientemente curto para oferecer maiores efeitos ou que a raspagem por si é capaz de reduzir significativamente a PCR-us.

Também, a terapia antimicrobiana sistêmica com metronidazol 500 mg por sete dias complementar à raspagem ou raspagem por si propiciaram redução de PCR-us de 1,05 mg/L para 0,7 mg/L ( $p = 0,05$ ) após tratamento por seis semanas, em um estudo com 35 indivíduos com PC. Diferentemente da PCR, não se observou efeito sobre os níveis de fibrinogênio (70).

Nova menção deve ser feita ao estudo de Ebersole *et al.*, de 1997 (23), que além de correlacionar os níveis de PCR e haptoglobina à atividade da DP, também avaliou os efeitos da raspagem e anti-inflamatórios não esteróides sobre os mesmos. Os autores relataram que após raspagem e alisamento radicular, houve redução dos níveis de haptoglobina ( $P < 0,01$ ). Estes níveis apresentaram redução significativamente maior, após administração de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (flurbiprofeno 50 mg/b.i.d.) por dois anos ( $P < 0,005$ ). Os níveis de PCR diminuíram 35-40% após 1-2 anos de tratamento com a droga ( $P < 0,05$ ). Os autores concluíram que essas moléculas ou são formadas localmente e distribuídas para o soro, ou a infecção periodontal supostamente tem impacto sobre os componentes sistêmicos das respostas de proteção do hospedeiro.

Uma importante revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos da terapia



periodontal sobre os níveis de PCR foi feita por Paraskevas *et al.* (2008) (106). A partir dos estudos que implicaram tratamento (n =6), foram observados níveis mais baixos de PCR após terapia periodontal e uma diferença média de redução da PCR de 0,50 mg/L (95% CI 0,08-0,93) ( $p =0,02$ ). Os autores concluíram que existe forte evidência de estudos caso controle que indicam elevação da PCR plasmática na periodontite em relação aos controles. Porém, existe evidência modesta sobre o efeito da terapia periodontal na diminuição dos níveis de PCR.

Alguns autores (59,106) reportaram que, embora os declínios nos níveis médios de PCR após o tratamento periodontal tenham sido estatisticamente significativos, os mesmos foram bastante modestos e não resultaram em mudanças na estratificação do risco para a DCV.

Somados a estes achados, há estudos que não observaram mudanças significativas nos níveis de PCR após terapia periodontal. Entre estes estudos, Ide *et al.* (2004) (117), quanto aos níveis de PCR e IL-6 seis semanas pós-tratamento periodontal; Yamazaki *et al.* (2005) (120), em relação aos níveis de IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR três meses pós-conclusão da terapia periodontal e Ushida *et al.* (2008) (121), quanto ao níveis de PCR pós-tratamento.

Por fim, embora existam autores que não tenham encontrado efeito da terapia periodontal sobre os níveis de mediadores inflamatórios, de acordo com a maioria dos estudos, a mesma provoca, entre um e três meses após efetuada, redução dos níveis de PCR, IL-6 e fibrinogênio (54,65,66,70,92,119,122,123). A redução média de PCR entre os estudos foi de 0,50 mg/L, o que significa 1/3 da redução obtida com rosuvastatina, medicação sistêmica para controle do colesterol e prevenção de DCV. No entanto, os efeitos do tratamento periodontal a longo prazo sobre tais níveis são pouco conhecidos (68).

#### 2.1.1.1 Obesidade, Doença Periodontal e Proteína C-reativa

Obesidade é uma doença crônica e evolutiva, que se caracteriza pelo

excesso de gordura generalizada ou localizada no corpo (Organização Mundial de Saúde - OMS) (125). Juntamente com o fumo e diabetes, está entre os fatores de risco relevantes para a destruição inflamatória do tecido periodontal. A associação entre obesidade e DP em humanos foi demonstrada pela primeira vez por Saito *et al.*, no ano de 1998 (124). Em uma análise transversal, os autores estimaram que o risco relativo para periodontite, após ajuste para outros fatores confundidores foi de 3,4 em indivíduos com IMC de 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> e 8,6 naqueles com IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Em 2003, Saito *et al.* (110) incluíram a relação cintura quadril como outro ajuste necessário, uma vez que IMC mais elevado nem sempre representa obesidade em indivíduos de forte porte muscular.

A associação positiva entre obesidade e periodontite foi, recentemente, também mostrada em experimentos animais e estudos epidemiológicos em humanos (75-77,111,126).

Indivíduos com periodontite grave têm perfil lipídico perturbado (por exemplo aumento do colesterol sérico), o que é explicado não apenas pelo estilo de vida, como também por episódios crônicos de bacteriemia e disseminação de endotoxinas (127).

Os mecanismos que, provavelmente, explicam a obesidade em humanos têm sido parcialmente relacionados à elevação dos níveis de proteínas de fase aguda (por exemplo PCR), citocinas pró-inflamatórias e leucócitos como resultado da atividade endócrina do tecido adiposo. A obesidade tem demonstrado modular a resposta imunológica do hospedeiro, a qual resulta no aumento da susceptibilidade a infecções diversas e exagerada resposta às mesmas. Além disso, foi mostrado que o tecido adiposo (adipócitos) secreta vários fatores pró-inflamatórios, também implicados na periodontite, incluindo citocinas (por exemplo, IL-6, TNF- $\alpha$ ), quimiocinas e hormônios. A função das células T pode também ser afetada. Assim, evidências clínicas sugerem que indivíduos obesos têm maior resposta inflamatória local, bem como possivelmente uma microbiota periodontal modificada. Por conseguinte, uma vez que a resposta do hospedeiro ao desafio bacteriano local é fator chave para determinar a susceptibilidade à periodontite, o estado hiperinflamatório encontrado em indivíduos obesos poderia predispor os mesmos à destruição aumentada do tecido periodontal (80,128).

Outro mecanismo alternativo da associação entre obesidade e DP refere-se

ao estado de sensibilidade à insulina alterado em indivíduos obesos. Evidências indicam que a sensibilidade à insulina reduzida, ao lado do aumento da produção e acúmulo de produtos finais da glicosilação avançada (AGEs) nos tecidos gengivais de diabéticos, pode resultar em maior destruição tecidual periodontal. Além disso, a periodontite tem sido sugerida como fonte distante de produtos inflamatórios que afetam a sensibilidade à insulina. Genco *et al.* (2005) (129) demonstraram que o IMC foi positivamente correlacionado com a gravidade da perda de inserção periodontal e que esta relação foi modulada pela resistência à insulina. D'Aiuto *et al.* (2008) (130), recentemente, apresentaram dados sugestivos da associação moderada entre periodontite grave e síndrome metabólica, incluindo resistência à insulina e obesidade (128,130).

A associação significativa entre periodontite e colesterol tem sido relatada. A produção de citocinas inflamatórias locais (IL-1, TNF- $\alpha$ ) e seu efeito sobre outros mediadores sistêmicos (IL-6) podem induzir alterações do metabolismo lipídico, tais como aumento de LDL e triglicerídeos. Isto se deve ao aumento da lipogênese hepática, lipólise do tecido adiposo ou depuração do sangue reduzida. As toxinas bacterianas (LPS) também podem induzir alterações nas concentrações de colesterol (HDL reduzido e aumento LDL) ou tomar como alvo o metabolismo da glicose e produzir um estado de resistência à insulina (126).

O colesterol HDL tem propriedades anti-inflamatórias e antiaterogênicas e sua diminuição também é considerada como fator de risco da DCC. Para os pacientes com periodontite, a diminuição nas concentrações de colesterol HDL e o aumento nos níveis de PCR sugerem que a inflamação periodontal pode estar associada com a DCC (51). Além disso, Ridker *et al.* (2002) (131) mostraram que a PCR foi melhor preditora de eventos cardiovasculares do que o colesterol LDL.

Diminuição dos valores do colesterol HDL em indivíduos com doença periodontal foi registrada por alguns autores (61,107,132). Concomitante aumento dos valores de colesterol total, triglicerídeos, LDL e PCR foram relatados por Craig *et al.* (2003) (61), além da associação observada entre progressão da DP e aumento no soro de anticorpo IgG para *P. gingivalis*, bem como aumento de PCR-us, glicose e valores de colesterol.

A relevância da associação entre periodontite e baixos valores de HDL (OR 3,22) foi ressaltada por Buhlin *et al.* (2009) (107) quanto ao fato de que a

mortalidade em indivíduos com níveis de colesterol HDL abaixo de 0,9 mmol/L é maior do que em indivíduos com níveis acima de 0,9 mmol/L, independentemente dos níveis de colesterol total.

Segundo Pussinen *et al.* (2004) (132), a periodontite pode diminuir a concentração de colesterol HDL total no soro e a taxa de HDL<sub>2</sub>/HDL<sub>3</sub>, uma vez que a infecção induz mudanças na composição do colesterol HDL, prejudicando sua capacidade de emissão. Os autores observaram que a capacidade de emissão de HDL foi significativamente menor entre pacientes positivos para *A. actinomycetemcomitans*. No entanto, no estudo, as mudanças no metabolismo do colesterol HDL mediante periodontite foram mais suaves do que aquelas durante a resposta de fase aguda. De acordo com estes dados, a DP diminui a potência antiaterogênica do colesterol HDL e, portanto, pode também aumentar o risco de DCV.

Em 2003, Slade *et al.* (133) utilizando um modelo de regressão linear multivariada controlado para idade, gênero, diabetes, uso de cigarro e uso de droga anti-inflamatória não esteroide, observaram que o IMC modificou a associação entre bolsas periodontais generalizadas e concentração de PCR. Para os indivíduos com IMC de 20, o modelo previu uma diferença de duas vezes na concentração média de PCR entre os grupos de bolsas periodontais, tendo sido observadas concentrações de 7,5 mg/L nos indivíduos com bolsas mais profundas e 3,6 mg/L naqueles com bolsas mais rasas. No entanto, esta diferença na concentração diminuiu com o aumento do IMC e se tornou insignificante quando o mesmo foi igual a 35. Os resultados sugerem que a DP generalizada e IMC estão conjuntamente associados com maiores níveis de PCR em adultos de meia idade saudáveis.

Também, Al-Zahrani *et al.* (2003) (134) demonstraram que o IMC >30 kg/m<sup>2</sup> predispõe o indivíduo à perda de inserção mais grave. Ao contrário, recentemente, Al-Zahrani *et al.* (2012) (135) afirmaram que a obesidade não tem maior impacto na resposta à terapia periodontal. No estudo, não obstante, mulheres com peso normal tenham apresentado maior redução dos níveis de PCR (0,28 mg/L) do que mulheres obesas (0,19 mg/L), aos dois meses pós-tratamento periodontal não cirúrgico, a diferença de redução não foi estatisticamente significativa.

Linden *et al.* (2007) (136) relataram que a obesidade foi associada com a periodontite num grupo homogêneo de homens europeus de 60 a 70 anos. Também,

estudos têm indicado que o padrão de distribuição de gordura desempenha um papel crucial na associação com a periodontite. Além disso, verificou-se que a manutenção do peso normal pela atividade física regular está associada com uma baixa prevalência da periodontite e menor concentração de PCR (44,137).

Em ambas as condições, obesidade e periodontite, a eficácia do tratamento requer a abordagem dos fatores de risco comuns, implicados tanto no início como na progressão das mesmas (128). Tais princípios norteiam a terapia periodontal. Dessa forma, o impacto da terapia periodontal sobre marcadores inflamatórios séricos PCR, IL-6, níveis de colesterol total e LDL foi avaliado por D'Aiuto *et al.* (2005) (126). Terapia periodontal padrão (TPP = raspagem e alisamento radicular subgengival de todos os dentes em uma única sessão com o uso de aparelho piezocerâmico) e terapia periodontal intensiva (TPI = raspagem e alisamento radicular subgengival mecânica conforme detalhada para a TPP e uso local complementar de microesferas de minociclina) foram comparadas em um estudo com 65 indivíduos com periodontite generalizada grave. Dois meses após o tratamento, ambas as TPP e TPI, resultaram em reduções significativas de PCR no soro em comparação com o controle não tratado. Resultados semelhantes foram observados para a IL-6. Alterações na inflamação foram independentes da idade, gênero, IMC e etnia. O grupo TPI também mostrou uma diminuição no colesterol total e LDL após dois meses. A análise de todos estes dados indica que a periodontite provoca inflamação sistêmica moderada em indivíduos com saúde sistêmica. Os indivíduos incluídos no estudo apresentaram concentrações médias basais de PCR de  $2,5 \pm 1,7$  mg/L. Além disso, a terapia periodontal (padrão ou intensiva) resultou numa redução adicional de PCR sérica de pelo menos 0,5 mg/L em comparação com os controles não tratados. Os autores relataram, no entanto, que os resultados não podem ser generalizados para pacientes periodontais que sofrem de doenças menos graves e/ou formas mais localizadas da doença.

No tecido adiposo branco (TAB) de ratos obesos e com periodontite, a expressão do gene para a PCR e IL-6 e PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$  no fígado se mostrou significativamente mais elevada do que em ratos magros sem periodontite, ratos magros com periodontite e ratos obesos sem periodontite. Além disso, o aumento de baixo grau na inflamação sistêmica, induzido pela periodontite, aumentou a produção de citocinas inflamatórias do TAB (138).

Na análise sistemática realizada por Suvan *et al.* (2011) (128), associações estatisticamente significativas foram encontradas entre periodontite e IMC para a categoria obeso (OR 1,81), excesso de peso (OR 1,27) e com sobrepeso e obeso combinadas (OR 2,13). Estes dados podem inferir um crescente risco de periodontite em indivíduos com IMC maior, ou seja, uma “dose resposta”, embora seja importante reconhecer que os limites e os valores de IMC têm origem em relatos epidemiológicos que carecem de interpretação do significado clínico individual. Os resultados mostraram associação entre IMC, sobrepeso e obesidade, e periodontite, embora a magnitude seja pouco clara. Também, a relação entre a composição corporal e a extensão/gravidade da periodontite se caracterizou como inconclusiva. Alguns relatos demonstraram associação positiva, enquanto outros indicaram o contrário. Os autores concluíram que estudos prospectivos adicionais são necessários para compreender os mecanismos desta associação. No entanto, há provas suficientes para fornecer orientações para os clínicos quanto à condução clínica da periodontite em indivíduos com sobrepeso e/ou obesos (128).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

- Avaliar o efeito sistêmico da terapia periodontal não cirúrgica sobre níveis de PCR ultrasensível (PCR-us) circulantes no soro.

##### **3.1.1 Objetivos Específicos**

- Avaliar sistemicamente, antes e após terapia periodontal mecânica, em pacientes com periodontite grave (periodontite agressiva localizada; periodontite agressiva generalizada; periodontite crônica generalizada) os seguintes parâmetros relativos à PCR-us:

- Níveis sistêmicos da PCR-us;
- Correlação entre os níveis sistêmicos de PCR-us e as características demográficas da população de estudo (gênero e idade), IMC, colesterol HDL e parâmetros clínicos bucais.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 INDIVÍDUOS E GRUPOS DE ESTUDO

Este estudo teve a fase clínica conduzida na Clínica de Periodontia do Curso de Odontologia da Universidade de Brasília (UnB) e a fase laboratorial no Hospital Universitário de Brasília, Laboratório Hematológico – HUB. A avaliação e seleção da amostra ocorreram entre agosto de 2008 e agosto de 2010. O total da amostra compreendeu 55 indivíduos sistemicamente saudáveis. O grupo periodontite consistiu de 19 mulheres (68%) e nove homens (amplitude de idade de 20-45; idade média:  $34,36 \pm 6,24$ ), com a presença de pelo menos 18 dentes. A classificação da doença periodontal foi de acordo com Armitage (1999) (5) e Armitage e Cullinan (2010) (139). O grupo controle consistiu de 18 mulheres (67%) e nove homens (amplitude de idade de 21-44; idade média:  $33,18 \pm 6,42$ ), com profundidade de sondagem clínica (PS)  $\leq 3$  mm e nível de inserção clínica (NIC)  $\leq 3$  mm,  $\leq 10\%$  dos sítios com sangramento à sondagem (SAS) e não evidência radiográfica de perda óssea. Os critérios de exclusão foram os seguintes: história positiva de tabagismo; gestantes ou lactantes; terapia periodontal anterior; terapia antimicrobiana para condições sistêmicas ou uso de antimicrobianos orais tópicos nos últimos doze meses; diabetes; doença autoimune; infecções agudas; alergias graves; doenças gastrointestinais e renais; câncer; obesidade mórbida (índice de massa corporal [IMC]  $>40$  kg/m<sup>2</sup>) ou abaixo do peso (mal nutridos IMC  $<18,5$  kg/m<sup>2</sup>) (125), ou qualquer condição que os investigadores julgaram poder alterar a função do sistema



imunológico, incluindo o uso de medicações imunossupressivas, tais como terapia com corticóides que pode alterar o nível de mediadores inflamatórios. Todos os indivíduos foram informados verbalmente e por escrito do objetivo do estudo e, ao concordarem com as implicações do tratamento, foram convidados a assinarem o termo de consentimento Livre e Esclarecido.

#### **4.1.1 Exame Clínico**

O exame clínico, realizado por um único examinador experiente, incluiu o registro de placa bacteriana visível (IP), sem o uso de qualquer corante, PS, SAS e NIC. As mensurações foram registradas em quatro sítios ao redor de cada dente, vestibular, lingual e sítios proximais (para cada superfície proximal a maior profundidade foi considerada), com o uso de sonda manual (sonda Michigan O com marcações de Williams), excluindo terceiros molares. A calibração e medidas de PS e NIC foram repetidas dentro de 24 horas e demonstraram concordância acima de 80%. O SAS foi calculado pelo coeficiente de Kappa e a concordância intra-examinador foi  $>0,85$ . O exame clínico foi realizado no momento basal e no fim do período de seis meses da terapia de manutenção.

##### **4.1.1.1 Protocolo de Tratamento / Retenção e Análise Laboratorial**

Os indivíduos do grupo periodontite foram tratados em três estágios: 1- terapia periodontal mecânica, 2- reinstrumentação de sítios, 3- terapia periodontal de suporte (TPS). O estágio 1 foi realizado em  $\leq 14$  dias. Um mês após, no estágio 2, realizou-se nova instrumentação mecânica nos pacientes em que persistiam bolsas profundas, sangramento à sondagem e cálculo. Nesse estágio, fez-se raspagem e alisamento radicular meticulosa até o alcance das seguintes condições periodontais pré-determinadas: profundidade de sondagem acima de 4 mm em apenas três ou menos sítios, profundidade de sondagem acima de 5 mm em dois sítios no máximo, índice de placa  $\leq 15\%$  e sangramento à sondagem  $\leq 10\%$ . No estágio 3, os indivíduos foram agendados, quinzena ou mensalmente, de acordo com a necessidade de controle de placa bacteriana. A terapia periodontal de suporte foi realizada por seis meses.

Dos 28 indivíduos do grupo periodontite, quatorze foram diagnosticados como Periodontite Crônica Generalizada (PCG), oito como Periodontite Agressiva Generalizada (PAG) e seis como Periodontite Agressiva Localizada (PAL). Cinco indivíduos com periodontite não completaram o tratamento e o seguimento: dez com PCG, sete com PAG e seis com PAL. Vinte e três indivíduos concluíram os três estágios do protocolo periodontal. Entre os 23 indivíduos que completaram o tratamento periodontal, dez (43%) completaram em nove meses, dez (43%) em dez meses e três (14%) em doze meses. Nenhum dos pacientes com periodontite reportou efeitos adversos do tratamento tais como febre ou indisposição.

As amostras de sangue foram coletadas para análise bioquímica no momento basal para todos os 28 indivíduos do grupo periodontite e 27 indivíduos do grupo controle. Novas amostras de sangue foram coletadas dos 23 indivíduos do grupo periodontite que completaram o tratamento periodontal, nos respectivos períodos após o início do tratamento: nove meses (dez indivíduos), dez meses (dez indivíduos) e doze meses (três indivíduos). O sangue venoso em jejum foi coletado em tubos de gel separador entre 7:00 e 8:00 horas. Cada tubo EDTA foi analisado dentro de três horas no laboratório hematológico do Hospital Universitário da Universidade de Brasília (HUB) para contagem completa do sangue, que incluiu mensurações padrão do número de neutrófilos, linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos. Exame complementar de glicose foi também solicitado. Amostras de soro e plasma foram imediatamente colocadas no gelo e estocadas em  $-80^{\circ}\text{C}$ .

A análise laboratorial também constou do exame lipidograma que mensurou no soro níveis de triglicerídeos, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) e lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL) pelo método soro/esterase – oxidase, homogêneo direto, oxidase – peroxidase e Fórmula de Friedewald. Os níveis de PCR ultrasensível (PCR-us) no soro foram acessados pelo método de Nefelometria\*, com limite inferior de detecção de 0,1 mg/dL. Este é um método ultrasensível também conhecido como alta sensibilidade ou imunonefelometria ultrasensível, que atualmente parece ser o método de escolha para a determinação de concentrações de PCR no soro (53,140).

#### *4.1.1.1 Análise Estatística*

As características demográficas, parâmetros clínicos bucais/periodontais e as características hematológicas (lipídios, glicose e células do sangue) iniciais e após a terapia periodontal de suporte, para ambos os grupos periodontite e controle saudável, foram apresentadas em média  $\pm$  desvio padrão (SD). Os parâmetros clínicos periodontais índice de placa (IP), profundidade de sondagem (PS) menor ou igual a 3 mm, PS 5 e 6 mm e sangramento à sondagem (SAS) iniciais e após a terapia periodontal no grupo periodontite foram comparados pelo teste t Student emparelhado por apresentarem distribuição gaussiana, como também as células linfócitos, monócitos, neutrófilos, leucócitos totais e glicose sanguínea. Nos dois momentos avaliados para este grupo, o teste não paramétrico de Wilcoxon foi empregado quando as variáveis número de dentes (ND), PS 4 mm e maior ou igual a 7 mm, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), triglicerídeos, colesterol total, colesterol HDL e LDL, eosinófilos e basófilos não apresentaram normalidade. As medidas ND, IMC, PAS,

---

\* Aparelho BN-II

PAD, IP, SAS e características hematológicas exceto a PCR, quando comparadas entre o grupo controle e periodontite, antes ou pós-terapia, foram confrontadas pelo teste t Student para as variáveis que apresentaram distribuição gaussiana em ambos os grupos. Nos casos em que não se observou a normalidade nos dois grupos foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Os resultados para a variável PCR foram expressos em porcentagem. Para a análise dessa variável no grupo periodontite, antes e pós-terapia, foi empregado o teste de Mc Nemar e, quando comparados um ou outro ao grupo controle, empregou-se o teste de Qui quadrado. Os dados foram analisados por meio do programa SAS 9.2 para Windows. Para efeito de análise foi empregado um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

Para evitar interferência da classificação da doença periodontal na interpretação dos resultados foram feitas comparações dos valores médios, no pós-tratamento, entre os três tipos de doença periodontal do grupo periodontite (PCG, PAG, PAL). Dessa forma, comparações de todas as medidas testadas, anteriormente citadas, foram feitas com o uso do modelo de análise de covariância (ANCOVA). Considerou-se como variável dependente o valor da medida no pós-tratamento e, como variável auxiliar o valor da medida no momento basal. Ajustamento de Tukey foi empregado para se ajustar três comparações múltiplas e contrastes pré-especificados foram usados para testar três hipóteses: primeira, os valores médios no subgrupo PAG não diferem estatisticamente dos valores médios no subgrupo PAL; segundo, os valores médios no subgrupo PAG não diferem estatisticamente dos valores médios no subgrupo PCG; e terceiro, os valores médios no subgrupo PAL não diferem estatisticamente dos valores médios no subgrupo PCG. Para a variável idade, foram feitas comparações dos valores médios após a terapia entre os três grupos com o uso do modelo de análise de variância (ANOVA). Ajustamento de Tukey foi empregado para se ajustar três comparações múltiplas, e contrastes pré-especificados foram usados para testar as mesmas três hipóteses citadas anteriormente. A comparação da proporção de indivíduos do gênero masculino, como também do gênero feminino, entre os grupos foi testada por meio do teste de Qui quadrado. Os valores de PCR-us foram expressos em porcentagens, e os  $P$  valores entre subgrupos (PCG; PAG; PAL) foram calculados com o uso de

modelo de equações generalizadas. Múltiplas comparações foram ajustadas por Tukey.

Para finalizar, a variável PCR-us foi distribuída em dois grupos: PCR-us  $<0,3$  mg/dL e PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL. Isso foi proposto devido ao fato dos pacientes do estudo se encontrarem na faixa de médio ou baixo risco à DCV em relação aos níveis de PCR. Para se comparar médias entre estes grupos no momento basal e pós-tratamento e entre as demais variáveis supracitadas (gênero, idade, IMC, HDL, SAS, PS e NIC), empregou-se o teste t de Student para aquelas variáveis que apresentavam distribuição gaussiana em ambos os grupos. Quando a normalidade não foi verificada para ambos os grupos, empregou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para se comparar a proporção de casos com PCR-us  $<0,3$  mg/dL e PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL foi empregado o teste exato de Fisher. Além disso, foi empregado o teste de McNemar para verificar se a proporção de pacientes do grupo periodontite que exibiam PCR-us entre 0,3 a 3 mg/dL anteriormente à terapia periodontal, diferiu da proporção dos mesmos pacientes com PCR-us entre 0,3 a 3 mg/dL após a terapia periodontal. A redução nos níveis médios de PCR-us após a terapia periodontal de suporte foi calculada pelo teste t de Student emparelhado.

O protocolo desse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília (045/2008 – ANEXO A).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, HEMATOLÓGICAS, IMC E PARÂMETROS CLÍNICOS BUCAIS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO PRÉ E PÓS-TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA

Inicialmente, foram envolvidos no estudo, 28 pacientes sem doenças sistêmicas, não fumantes e com doença periodontal (idade média:  $34,36 \pm 6,24$ ; 32% homens) e 27 controles saudáveis (idade média:  $33,18 \pm 6,42$ ; 33% homens). Não houve diferença entre grupo periodontite e controle para as variáveis idade ( $p = 0,4955$ ) e gênero ( $p = 0,9251$ ). Do total de pacientes do grupo periodontite, 23 foram acompanhados até a remissão da doença periodontal e mantidos na terapia periodontal de suporte. As características e parâmetros clínicos bucais iniciais e após a terapia periodontal de suporte estão mostrados na Tabela 1.

No grupo periodontite, os valores médios após a TPS para as medidas ND, IP, SAS e PS igual a 4 mm, 5-6 mm e  $\geq 7$  mm foram estatisticamente menores que os valores médios para as mesmas medidas antes da terapia periodontal. O valor médio após a TPS para a medida PS  $\leq 3$  mm foi estatisticamente maior que o valor médio antes da terapia. A terapia periodontal levou a um significativo decréscimo em todos os parâmetros clínicos. A diferença intragrupo entre o momento basal e após a TPS teve  $P$  valor de 0,0001 para o número de dentes e  $P$  valor  $< 0,0001$  para todos os outros parâmetros clínicos. Os valores médios após a TPS para IMC, PAS e PAD não diferiram estatisticamente dos valores médios para as mesmas medidas antes da terapia periodontal. Não foi possível aplicar testes estatísticos para a medida NIC, pois este parâmetro clínico foi mensurado apenas anteriormente à terapia periodontal.

O grupo controle foi significativamente diferente no momento basal do grupo periodontite ( $p < 0,0001$  para IP e SAS; e  $p = 0,0002$  para IMC). Os valores médios

dessas medidas para o grupo periodontite antes da terapia foram estatisticamente maiores em relação aos valores médios para as mesmas medidas no grupo controle. Nos controles, os valores médios das medidas ND, PAS e PAD não diferiram estatisticamente dos valores médios para as mesmas medidas quando comparadas ao grupo periodontite antes da terapia.

A partir das comparações entre o grupo controle e grupo periodontite após terapia obteve-se os seguintes resultados: os valores médios das medidas IP e PAS para o grupo periodontite não diferiram estatisticamente dos valores médios para as mesmas medidas quando comparadas ao grupo controle; o valor médio para o IP no grupo periodontite foi bastante reduzido em relação a esse mesmo valor antes da terapia. Adicionalmente, aproximou-se muito do valor médio para essa mesma medida no grupo controle. Os valores médios das medidas ND e PAD para o grupo periodontite foram estatisticamente menores em relação aos valores médios para as mesmas medidas no grupo controle. O valor médio para a medida SAS no grupo periodontite foi estatisticamente significativo e menor do que o valor médio para o SAS no grupo controle ( $p < 0,0001$ ). O valor médio da medida IMC para o grupo periodontite foi estatisticamente maior com relação ao valor médio para a mesma medida no grupo controle.

Continua

Características / parâmetros *	Controle (n =27)	Pré-terapia (n =28)	Pós-terapia (n =23)	p valor pré x pós	p valor controle x pré	p valor controle x pós
ND	28,78±2,01	27,25±4,84	24,70±5,79	0,0001 <sup>1</sup>	0,5317 <sup>3</sup>	0,0294 <sup>3</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,23±2,32	26,92±5,60	26,95±6,29	0,0923 <sup>1</sup>	0,0002 <sup>4</sup>	0,0021 <sup>4</sup>
PAS (mmHg)	120,85±4,75	120,74±13,60	117,33±10,87	0,1055 <sup>1</sup>	0,8584 <sup>3</sup>	0,1689 <sup>3</sup>
PAD (mmHg)	80,44±2,47	79,95±12,16	76,47±7,91	0,4230 <sup>1</sup>	0,0513 <sup>3</sup>	0,0004 <sup>3</sup>
IP (%)	4,74±2,30	63,61±33,64	4,83±6,73	<0,0001 <sup>2</sup>	<0,0001 <sup>3</sup>	0,0679 <sup>3</sup>
SAS (%)	2,67±1,49	44,46±29,35	1,63±3,35	<0,0001 <sup>2</sup>	<0,0001 <sup>3</sup>	<0,0001 <sup>3</sup>
PS (mm)						
≤3 mm	100,00±0,00	68,71±14,38	98,32±1,79	<0,0001 <sup>2</sup>	NA	NA

## Continuação

Tabela 1 – Características e parâmetros clínicos bucais pré e pós-terapia periodontal de suporte						
Características / parâmetros *	Controle (n =27)	Pré-terapia (n =28)	Pós-terapia (n =23)	p valor pré x pós	p valor controle x pré	p valor controle x pós
4 mm	0,00±0,00	4,02±4,02	0,63±0,96	<0,0001 <sup>1</sup>	NA	NA
5-6 mm	0,00±0,00	17,08±8,85	0,85±1,22	<0,0001 <sup>2</sup>	NA	NA
≥7 mm	0,00±0,00	10,45±8,89	0,17±0,61	<0,0001 <sup>1</sup>	NA	NA
NIC (mm)						
≤3 mm	100,00±0,00	62,56±18,20	NA	NA	NA	NA
4 mm	0,00±0,00	4,97±4,77	NA	NA	NA	NA
5-6 mm	0,00±0,00	18,74±8,96	NA	NA	NA	NA
≥7 mm	0,00±0,00	13,73±11,49	NA	NA	NA	NA

\* Resultados apresentados em média ± desvio-padrão.

<sup>1</sup> Teste de Wilcoxon; <sup>2</sup> Teste t emparelhado; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>4</sup> Teste t; NA – não aplicável.

Como mostrado na Tabela 2, não existiram diferenças nos parâmetros hematológicos e bioquímicos entre o grupo controle e grupo periodontite, tanto antes como após TPS, com exceção dos resultados obtidos sobre níveis de PCR-us. Isso sugere que, em geral, os pacientes participantes neste estudo tinham saúde sistêmica e a terapia periodontal não produziu mudanças nos demais parâmetros hematológicos e bioquímicos testados.

Para as comparações entre grupo controle e grupo periodontite antes da terapia periodontal, a proporção de pacientes com PCR-us <0,3 mg/dL no grupo periodontite foi estatisticamente menor que a proporção de pacientes com PCR-us <0,3 mg/dL no grupo controle ( $p < 0,0216$ ). Isto sugere que entre pacientes sistemicamente saudáveis, aqueles com periodontite grave têm níveis de PCR mais elevados.

Para as comparações entre os grupos controle e periodontite após terapia periodontal, a proporção de pacientes no grupo periodontite com PCR-us <0,3



mg/dL não diferiu estatisticamente daquela observada nos pacientes do grupo controle.

Comparações intragrupo nos pacientes com periodontite, mostraram que os valores médios pós-terapia para as medidas triglicérides, colesterol total, colesterol LDL, glicose, eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos, neutrófilos e leucócitos totais não diferiram estatisticamente daqueles registrados antes da terapia. No entanto, a medida colesterol HDL pós-terapia apresentou valor médio estatisticamente maior que antes da terapia ( $p < 0,0027$ ). Além disso, a proporção de pacientes do grupo periodontite com PCR-us  $< 0,3$  mg/dL após terapia foi estatisticamente maior, quando comparada à proporção apresentada pelo grupo antes da terapia ( $p < 0,0339$ ). Isto sugere que a terapia periodontal não cirúrgica levou à redução dos níveis de PCR-us no grupo periodontite e propiciou níveis  $< 0,3$  mg/dL em grande parte dos pacientes com periodontite grave (65,22%).

Continua

Características / parâmetros *	Controle (n =27)	Pré-terapia (n =28)	Pós-terapia (n =23)	p valor pré x pós	p valor controle x pré	p valor controle x pós
Triglicérides (mg/dL)	87,22±35,24	101,32±46,86	106,26±43,34	0,7012 <sup>1</sup>	0,2254 <sup>3</sup>	0,0848 <sup>3</sup>
Colesterol total (mg/dL)	172,70±30,93	176,21±30,07	182,78±38,15	0,0975 <sup>1</sup>	0,6713 <sup>4</sup>	0,3074 <sup>4</sup>
Colesterol HDL (mg/dL)	47,56±12,28	42,82±12,60	49,17±20,07	0,0027 <sup>1</sup>	0,1641 <sup>4</sup>	0,6194 <sup>3</sup>
Colesterol LDL (mg/dL)	107,17±24,59	112,94±27,09	112,36±31,14	0,9765 <sup>1</sup>	0,4128 <sup>4</sup>	0,5138 <sup>4</sup>
Glicose (mg/dL)	85,07±6,63	90,96±14,51	88,83±11,21	0,7528 <sup>2</sup>	0,0589 <sup>4</sup>	0,1679 <sup>4</sup>
Eosinófilos	143,74±102,00	227,96±179,80	178,26±95,26	0,1666 <sup>1</sup>	0,0549 <sup>3</sup>	0,2548 <sup>3</sup>
Basófilos	14,19±31,35	8,71±21,97	13,30±21,30	0,2188 <sup>1</sup>	0,5765 <sup>3</sup>	0,6033 <sup>3</sup>
Linfócitos	2238,52±520,45	2136,75±508,12	2075,22±550,65	0,3018 <sup>2</sup>	0,4663 <sup>4</sup>	0,2870 <sup>4</sup>
Monócitos	428,22±141,26	368,75±128,59	366,65±138,50	0,5187 <sup>2</sup>	0,1082 <sup>4</sup>	0,1277 <sup>4</sup>
Neutrófilos	3208,56±865,86	3548,64±1279,78	3104,59±1496,55	0,0871 <sup>2</sup>	0,3279 <sup>4</sup>	0,8049 <sup>4</sup>

## Continuação

Características / parâmetros *	Controle (n =27)	Pré-terapia (n =28)	Pós-terapia (n =23)	p valor pré x pós	p valor controle x pré	p valor controle x pós
Leucócitos totais	6171,48±1260,51	6297,50±1515,88	5970,00±1734,72	0,1808 <sup>2</sup>	0,7393 <sup>4</sup>	0,6373 <sup>4</sup>
PCR-us (<0,3 mg/dL) †	76,92	39,13	65,22	0,0339 <sup>5</sup>	0,0216 <sup>6</sup>	0,3654 <sup>6</sup>

\* Resultados apresentados em média ± desvio-padrão; † Resultados expressos em porcentagem.

<sup>1</sup> Teste de Wilcoxon; <sup>2</sup> Teste t emparelhado; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>4</sup> Teste t; <sup>5</sup> Teste de Mc Nemar; <sup>6</sup> Teste de Qui quadrado.

Entre os 23 indivíduos que completaram o tratamento periodontal, dez apresentavam PCG (9 mulheres e 1 homem; idade média: 37,17±1,63), sete, PAG (3 mulheres e 4 homens; idade média: 31,60±2,53) e seis, PAL (4 mulheres e 2 homens; idade média: 30,67±2,31). Os valores médios para a idade, como também a proporção de indivíduos do gênero masculino e feminino, no grupo periodontite, após terapia, não diferiram entre os três subgrupos de DP ( $p = 0,553$ ;  $p = 0,8485$ ; respectivamente). Uma vez que o grupo periodontite, neste estudo, constou de três subgrupos de DP grave, foram feitas comparações dos valores médios, no pós-tratamento, entre estes subgrupos para as medidas anteriormente citadas (Tabela 3). Do ajuste dos modelos, foi observado que os valores médios das diversas medidas, exceto células linfócitos, não diferiram estatisticamente entre os três subgrupos de periodontite grave (PCG; PAG; PAL). No entanto, o valor médio correspondente às células linfócitos, no subgrupo PAL, foi estatisticamente maior que o valor médio no subgrupo PCG ( $p < 0,0357$ ) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os outros subgrupos. Os valores médios para as células linfócitos nos três subgrupos, em ordem decrescente, foram PAL > PCG > PAG.

Tabela 3 – Características, IMC, parâmetros clínicos bucais e características hematológicas no momento basal e pós-terapia periodontal de suporte nos subgrupos de periodontite							
Variáveis	Subgrupos Periodontite Grave*			p-valores			
	Periodontite Agressiva Generalizada (PAG)	Periodontite Agressiva Localizada (PAL)	Periodontite Crônica Generalizada (PCG)	Comparação entre os Subgrupos – Teste F <sup>†</sup>	PAG vs PAL <sup>§</sup>	PAG vs PCG <sup>§</sup>	PAL vs PCG <sup>§</sup>
ND	22,81 ± 1,09	24,79 ± 1,01	25,43 ± 0,72	0,1722	0,3736	0,1551	0,8729
ÍMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,65 ± 0,39	26,56 ± 0,35	27,27 ± 0,25	0,2111	0,9832	0,3968	0,2572
PAS (mmHg)	119,37 ± 2,82	113,02 ± 2,39	118,64 ± 1,75	0,1358	0,2247	0,9762	0,1669
PAD (mmHg)	78,97 ± 2,85	73,97 ± 2,54	76,68 ± 1,74	0,4588	0,4348	0,7773	0,6583
ÍP (%)	9,71 ± 2,18	3,26 ± 2,02	3,57 ± 1,41	0,0624	0,1035	0,0701	0,9916
SAS (%)	3,22 ± 1,26	1,61 ± 1,16	0,98 ± 0,77	0,3304	0,6541	0,3012	0,8946
PS (mm)	-	-	-	-	-	-	-
≤3 mm	98,16 ± 0,77	98,66 ± 0,75	98,21 ± 0,47	0,8742	0,9029	0,9984	0,8702
4 mm	0,89 ± 0,45	0,43 ± 0,42	0,63 ± 0,29	0,7568	0,7364	0,8791	0,9204
5-6 mm	1,63 ± 0,54	0,07 ± 0,53	0,91 ± 0,35	0,1719	0,1480	0,5138	0,4220
≥7 mm	0,06 ± 0,30	-0,05 ± 0,27	0,33 ± 0,18	0,4406	0,9664	0,7131	0,4794
Triglicerídeos (mg/dL)	125,83 ± 12,72	94,76 ± 11,71	103,85 ± 8,19	0,2107	0,2015	0,3336	0,8036
Colesterol total (mg/dL)	184,16 ± 9,01	185,06 ± 8,11	181,07 ± 5,46	0,9002	0,9972	0,9539	0,9122
Colesterol HDL (mg/dL)	55,87 ± 4,61	50,37 ± 4,22	45,78 ± 2,99	0,2066	0,6574	0,1875	0,6583
Colesterol LDL (mg/dL)	105,74 ± 7,65	114,39 ± 6,63	114,10 ± 4,58	0,6380	0,6960	0,6330	0,9993
Glicose (mg/dL)	89,13 ± 3,22	88,31 ± 2,92	88,96 ± 2,07	0,9782	0,9806	0,9989	0,9823
Eosinófilos	143,65 ± 41,92	214,29 ± 38,38	174,67 ± 27,30	0,4625	0,4374	0,8143	0,6887
Basófilos	16,62 ± 8,64	10,92 ± 7,92	13,11 ± 5,68	0,8840	0,8741	0,9411	0,9740
Linfócitos	1939,53 ± 153,83	2397,50 ± 132,14	1970,61 ± 89,95	<b>0,0372</b>	0,1100	0,9840	<b>0,0357</b>
Monócitos	384,91 ± 57,47	353,58 ± 54,42	365,58 ± 36,34	0,9282	0,9234	0,9556	0,9823
Neutrófilos	3397,12 ± 903,39	2890,54 ± 542,42	3153,11 ± 391,02	0,8672	0,8785	0,9684	0,9205
Leucócitos Totais	6028,84 ± 628,26	6124,48 ± 593,06	5868,24 ± 411,66	0,9360	0,9933	0,9751	0,9357
PCR-us (<0,3 mg/dL) <sup>‡</sup>	60,00	50,00	75,00	0,4819 <sup>†</sup>	0,8858 <sup>§</sup>	0,2931 <sup>§</sup>	0,2607 <sup>§</sup>

\* Valores mais ou menos são média ajustada  $\pm$  erro padrão.

<sup>†</sup> p-valores calculados com o uso de ANCOVA; <sup>§</sup> p-valores entre subgrupos calculados com o uso de ANCOVA. Múltiplas comparações foram ajustadas por Tukey.

<sup>#</sup> Valores expressos em porcentagens. <sup>†</sup> p-valores calculados com o uso de modelo de equações generalizadas; <sup>§</sup> p-valores entre subgrupos calculados com o uso de modelo de equações generalizadas. Múltiplas comparações foram ajustadas por Tukey.

### **5.1.1 Relação entre Proteína C-Reativa Ultrassensível e Características Demográficas, Hematológicas, IMC e Parâmetros Clínicos Bucais**

A Tabela 4 mostra os dados para PCR-us e correlação com as características demográficas, colesterol HDL e parâmetros clínicos bucais no momento basal para os 28 indivíduos do grupo periodontite incluídos no estudo. A proporção de pacientes com PCR-us  $<0,3$  mg/dL e PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL não diferiu entre os gêneros feminino e masculino ( $p < 0,6891$ ). O valor médio para o IMC foi estatisticamente menor nos pacientes com PCR-us  $<0,3$  mg/dL, comparados àqueles com PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL ( $p < 0,0411$ ). Quanto ao colesterol HDL, pacientes com PCR-us  $<0,3$  mg/dL apresentaram valor médio estatisticamente maior que aqueles com PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL ( $p < 0,0171$ ). O valor médio do número de sítios com NIC =4 mm nos pacientes com PCR-us  $<0,3$  mg/dL foi estatisticamente menor que nos pacientes com PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL ( $p < 0,0369$ ). Os valores médios das demais variáveis (idade; SAS; PS [ $<3$  mm; 4 mm; 5-6 mm;  $\geq 7$  mm]; NIC [ $<3$  mm; 5-6 mm;  $\geq 7$  mm]) não diferiram entre pacientes com PCR-us  $<0,3$  mg/dL e  $\geq 0,3$  mg/dL. Para estas variáveis, os valores médios se distribuíram da seguinte forma: valores menores para PS 4 mm, PS 5-6 mm e NIC 5-6 mm em pacientes com PCR-us  $<0,3$  mg/dL; e valores maiores para PS  $<3$  mm, NIC  $<3$  mm, SAS, PS  $\geq 7$  mm e NIC  $\geq 7$  mm nos mesmos pacientes. Isto sugere que pacientes com níveis de PCR mais baixos ( $<0,3$  mg/dL) tinham doença periodontal menos grave, apesar de, nessa

amostra, os valores médios para as medidas SAS, PS  $\geq 7$  mm e NIC  $\geq 7$  mm contradizerem tal sugestão.

Tabela 4 – Comparação entre os níveis de PCR-us e características demográficas, hematológicas, IMC e parâmetros clínicos bucais no momento basal			
Variável*	PCR-us <0,3 mg/dL	PCR-us $\geq 0,3$ mg/dL	p-valor <sup>#</sup>
Gênero <sup>†</sup>			0,6891 <sup>§</sup>
Feminino	8 (42,11)	11 (57,89)	
Masculino	5 (55,56)	4 (44,44)	
Idade (anos)	34,62 $\pm$ 6,19	34,13 $\pm$ 6,50	0,8430
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,63 $\pm$ 4,19	28,91 $\pm$ 6,03	0,0411
Colesterol HDL (mg/dL)	49,08 $\pm$ 14,19	37,40 $\pm$ 8,10	0,0171
SAS (%)	49,08 $\pm$ 33,23	40,47 $\pm$ 26,04	0,4492
PS <3 mm	69,63 $\pm$ 12,92	67,91 $\pm$ 15,95	0,7587
PS 4 mm	2,63 $\pm$ 1,92	5,22 $\pm$ 4,97	0,0779
PS 5-6 mm	15,90 $\pm$ 5,79	18,11 $\pm$ 10,95	0,5025
PS $\geq 7$ mm <sup>‡</sup>	11,83 $\pm$ 9,12	9,25 $\pm$ 8,82	0,4067
NIC <3 mm	64,68 $\pm$ 19,81	60,72 $\pm$ 17,17	0,5765
NIC 4 mm	3,03 $\pm$ 2,25	6,65 $\pm$ 5,75	0,0369
NIC 5-6 mm	17,12 $\pm$ 6,99	20,15 $\pm$ 10,41	0,3825
NIC $\geq 7$ mm	15,18 $\pm$ 13,58	12,48 $\pm$ 9,64	0,5462

\* Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

† Valores expressos em frequência (porcentagem).

# p-valores são resultados do teste t de Student.

‡ p-valores são resultados do teste de Mann-Whitney.

§ p-valor é resultado do teste de Fisher.

A Tabela 5 mostra os dados para PCR-us e correlação com as características demográficas, colesterol HDL e parâmetros clínicos bucais após terapia periodontal de suporte para os 23 indivíduos do grupo periodontite que completaram o estudo. A proporção de pacientes com PCR-us <0,3 mg/dL e  $\geq 0,3$  mg/dL manteve-se indiferente entre os gêneros feminino e masculino ( $p < 0,3452$ ). Os valores médios de todas as variáveis (idade; IMC; colesterol HDL; SAS; PS [ $< 3$  mm; 4 mm; 5-6 mm;  $\geq 7$  mm]) não diferiram estatisticamente entre pacientes com PCR-us <0,3 mg/dL e

$\geq 0,3$  mg/dL. Todavia, o valor médio para colesterol HDL foi ligeiramente maior em pacientes com PCR-us  $< 0,3$  mg/dL. Os valores médios das medidas SAS e PS (4 mm; 5-6 mm;  $\geq 7$  mm), após terapia, tanto dos pacientes com PCR-us  $< 0,3$  mg/dL como daqueles com PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL, mostraram-se significativamente reduzidos, quando comparados aos valores médios antes da terapia. Em contraste, os valores médios do número de sítios com PS  $< 3$  mm, tanto em pacientes com PCR-us  $< 0,3$  mg/dL, como em pacientes com PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL, aumentaram significativamente após terapia periodontal, comparados aos valores médios de profundidade antes da terapia. Isso sugere novamente o sucesso atribuído à terapia periodontal não cirúrgica na redução da profundidade de bolsas periodontais e sangramento à sondagem, com consequente remissão e estabilização da doença periodontal nos pacientes incluídos neste estudo.

Tabela 5 – Comparação entre os níveis de PCR-us e características demográficas, hematológicas, IMC e parâmetros clínicos bucais pós-terapia periodontal de suporte			
Variável*	PCR-us $< 0,3$ mg/dL	PCR-us $\geq 0,3$ mg/dL	p-valor <sup>#</sup>
Gênero <sup>†</sup>			0,3452 <sup>§</sup>
Feminino	9 (56,25)	7 (43,75)	
Masculino	6 (85,71)	1 (14,29)	
Idade (anos)	34,47 $\pm$ 6,40	33,88 $\pm$ 6,29	0,8339
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,20 $\pm$ 5,86	28,35 $\pm$ 7,23	0,4472
Colesterol HDL (mg/dL) ‡	50,53 $\pm$ 22,06	46,63 $\pm$ 16,74	0,7712
SAS (%)‡	1,47 $\pm$ 3,48	1,94 $\pm$ 3,30	0,0659
PS $< 3$ mm	98,09 $\pm$ 1,97	98,75 $\pm$ 1,42	0,4135
PS 4 mm‡	0,83 $\pm$ 1,02	0,26 $\pm$ 0,74	0,1490
PS 5-6 mm‡	0,86 $\pm$ 1,34	0,84 $\pm$ 1,06	0,6867
PS $\geq 7$ mm‡	0,18 $\pm$ 0,68	0,17 $\pm$ 0,49	0,7414

\* Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

† Valores expressos em frequência (porcentagem).

# p-valores são resultados do teste t de Student.

‡ p-valores são resultados do teste de Mann-Whitney.

§ p-valor é resultado do teste de Fisher.

### 5.1.1.1 Efeito da Terapia Periodontal Não Cirúrgica Sobre Níveis de Proteína C-Reativa Ultra-Sensível

Neste estudo, o grupo periodontite encontrou-se na escala de baixo risco para DCV (níveis de PCR <1 mg/L) ou médio risco (níveis de PCR entre 1 a 3 mg/L). Nenhum paciente com periodontite exibiu níveis de PCR  $\geq 3$  mg/L (alto risco para DCV). A frequência dos níveis de PCR-us do grupo periodontite, antes e pós-terapia periodontal, está apresentada na Tabela 6 e Figura 1. Por meio destas, pôde-se verificar se pacientes do grupo periodontite, com níveis de PCR-us elevados ( $\geq 0,3$  a 3 mg/dL) e níveis mais baixos, como considerados para indivíduos saudáveis (<0,3 mg/dL), apresentaram proporções divergentes antes e após terapia periodontal de suporte. Observou-se que antes da terapia, a porcentagem de pacientes com PCR-us <0,3 mg/dL foi estatisticamente menor (39,13%) que a porcentagem de pacientes com os mesmos níveis após TPS (65,22%;  $p < 0,0339$ ). Desta forma, PCR-us  $\geq 0,3$  a 3 mg/dL foi detectada em maior porcentagem de pacientes antes da terapia (60,87%), comparada à porcentagem após TPS (34,78%). Em relação à migração individual de pacientes, antes e após terapia periodontal, para os dois diferentes subgrupos de níveis de PCR-us, notou-se as seguintes mudanças: dos nove pacientes que apresentavam PCR-us <0,3 mg/dL antes da terapia, oito (88,89%) mantiveram-se com níveis de PCR-us <0,3 mg/dL e apenas um (11,11%) apresentou PCR-us  $\geq 0,3$  a 3 mg/dL após a terapia. Dos 14 pacientes que apresentavam PCR-us  $\geq 0,3$  a 3 mg/dL antes da terapia, sete (50%) mantiveram-se com níveis de PCR-us  $\geq 0,3$  a 3 mg/dL e sete (50%) apresentaram PCR-us <0,3 mg/dL após terapia. Por conseguinte, foi possível concluir que 26,09% dos 23 pacientes do grupo periodontite migraram de níveis de PCR-us  $\geq 0,3$  a 3 mg/dL para níveis <0,3 mg/dL após a terapia. A redução nos níveis de PCR-us foi de  $0,1487 \pm 0,6290$  (média  $\pm$  SD) após a TPS. Esta redução não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,2691$ ).

Tabela 6 – Frequência de PCR-us do grupo periodontite antes e pós-terapia periodontal de suporte			
PCR-us (antes terapia)	PCR-us (após terapia)		Total
	<0,3 mg/dL	≥0,3 a 3 mg/dL	
<0,3 mg/dL	8 (88,89)	1 (11,11)	9 (39,13)
≥0,3 a 3 mg/dL	7 (50,00)	7 (50,00)	14 (60,87)
Total	15 (65,22)	8 (34,78)	23 (100,00)

Valores expressos em frequência (porcentagem); Teste de McNemar.

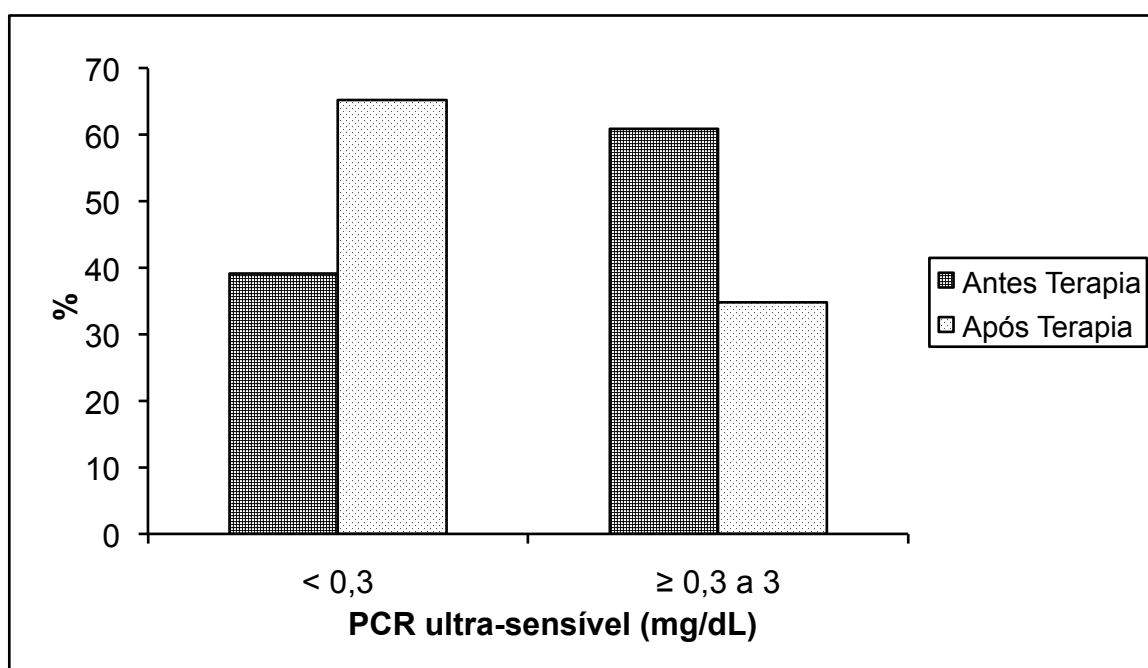


Figura 1 – Frequência de PCR-us do grupo periodontite antes e pós-terapia periodontal de suporte

A Figura 2 também mostra os dados para PCR-us. No momento basal, 50% dos pacientes do grupo periodontite, correspondentes à mediana, apresentaram valores de PCR-us até 0,35 mg/dL; 25%, correspondentes ao 1° quartil, apresentaram valores de PCR-us até 0,1 mg/dL; 75%, correspondentes ao 3° quartil, apresentaram valores de PCR-us até 0,65 mg/dL. Três pacientes apresentaram



valores de PCR-us atípicos maiores que 1 mg/dL e próximos a 3 mg/dL. Para este mesmo grupo, após a terapia periodontal de suporte, 50% dos pacientes, correspondentes à mediana, apresentaram valores de PCR-us até 0,2 mg/dL; 25%, correspondentes ao 1° quartil, apresentaram valores de PCR-us até 0,1 mg/dL; 75%, correspondentes ao 3° quartil, apresentaram valores de PCR-us até 0,4 mg/dL. Dois pacientes apresentaram valores de PCR-us atípicos maiores que 1 mg/dL e próximos a 3 mg/dL. Para os pacientes do grupo controle, notou-se que 50% dos pacientes, correspondentes à mediana, apresentaram valores de PCR-us até 0,09 mg/dL; 25%, correspondentes ao 1° quartil, apresentaram valores de PCR-us até 0,09 mg/dL; 75%, correspondentes ao 3° quartil, apresentaram valores de PCR-us até 0,225 mg/dL. Quatro pacientes apresentaram valores de PCR-us  $\geq 0,35$  mg/dL e  $\leq 1$  mg/dL, provavelmente pela presença de inflamação e/ou infecção oculta.

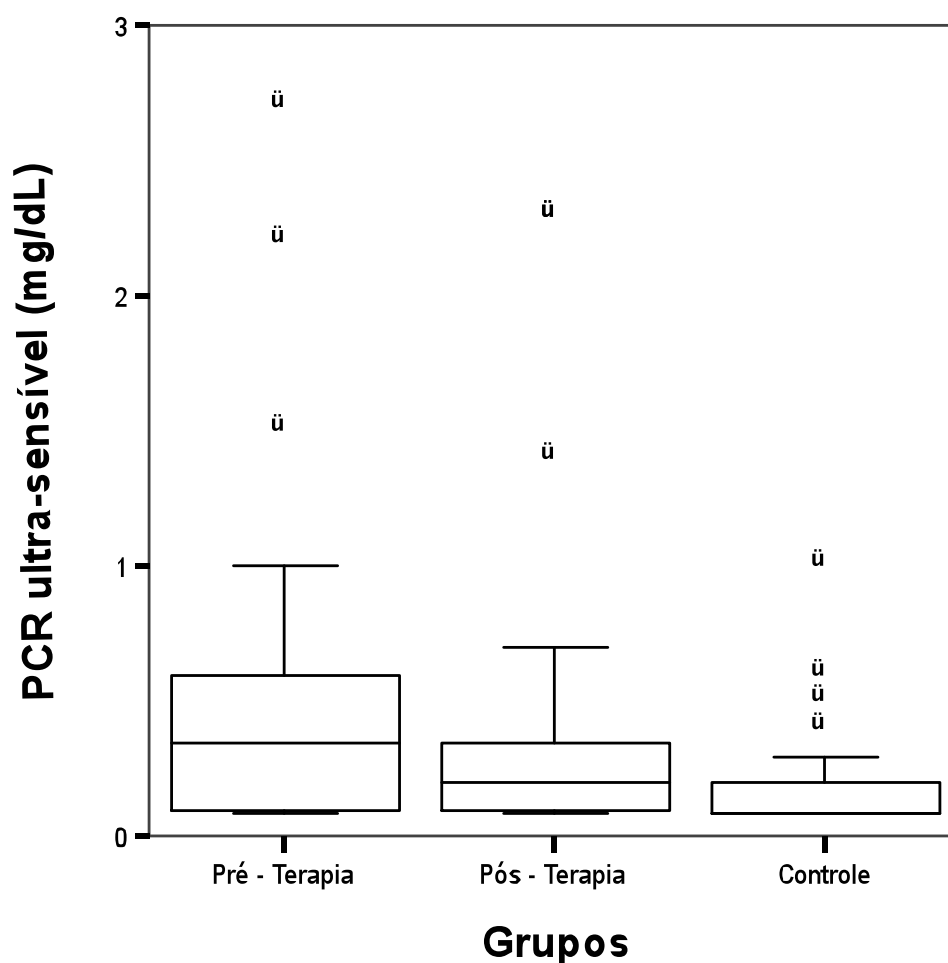


Figura 2 – Gráfico de caixa que mostra as concentrações no soro de PCR-us no grupo controle (n =27) e grupo periodontite no momento basal e pós-terapia periodontal de suporte (n =28 e 23, respectivamente). A caixa é apresentada com início na posição do primeiro quartil (25%) até o terceiro quartil (75%). A mediana é a linha horizontal dentro da caixa. Os valores menores que a cerca inferior e os maiores que a cerca superior são identificados como valores atípicos.

## 6 DISCUSSÃO

A contribuição que o presente estudo objetivou dar ao melhor entendimento da inter-relação entre doença periodontal e marcadores inflamatórios consistiu em investigar, especificamente, a elevação dos níveis de PCR e sua associação com IMC e colesterol HDL, bem como os efeitos da terapia periodontal sobre os mesmos.

Para isto, a metodologia delineada procurou minimizar aspectos falhos observados em trabalhos anteriormente publicados. Cabe ressaltar, no entanto, que algumas dificuldades inerentes à pesquisa clínica também foram refletidas neste estudo, impedindo o seguimento de uma metodologia ideal.

O critério de divisão da amostra, no qual o grupo periodontite compreendeu indivíduos com formas graves da doença, PA e PCG, vem ao encontro dos achados de Ford *et al.* (2010) (141), segundo os quais, formas graves de periodontite exibem perfis inflamatórios similares e que, sob o aspecto imunopatológico, não é possível identificar a real diferença entre periodontite crônica e periodontite agressiva. Ambas parecem ser lesões com componente celular dominado por plasmócitos mediado por células Th2.

A reunião de PAL e PCG resultou em um grupo mais homogêneo e reduziu a possibilidade de erro diagnóstico, se comparado a estudos em que estas duas formas de doença foram colocadas em grupos distintos. A DP foi considerada generalizada quando  $\geq 30\%$  dos sítios periodontais foram afetados (PS  $\geq 4$  mm e NIC  $\geq 4$  mm;  $\geq 10\%$  dos sítios com SAS). Uma vez que a prevalência de PAL é menor, o critério de agrupamento adotado permitiu também a obtenção de um número maior de indivíduos com doença grave no grupo periodontite.

A proporção de pacientes do grupo periodontite com níveis de PCR-us  $> 0,3$  mg/dL foi maior do que nos pacientes do grupo controle (60,87 versus 23,08 respectivamente;  $p = 0,0216$ ), neste estudo. Estes resultados estão de acordo com relatos anteriores que observaram níveis mais elevados de PCR-us no soro de pacientes com periodontite grave, ou seja, a PCR-us no soro pode ser biomarcador útil para avaliar os efeitos sistêmicos da inflamação periodontal.

Relata-se que os níveis de PCR e IL-6 no soro tendem a aumentar com a idade (142). A incidência de DCV e diabetes tipo 2 foi também associada com o aumento da PCR (143). A média de idade do grupo periodontite, no presente estudo, foi de  $34,36 \pm 6,24$  e não houve diferença na proporção de pacientes com níveis de PCR-us  $<0,3$  mg/dL e  $\geq 0,3$  mg/dL em relação à idade. Sabe-se, também, que a elevação de PCR e IL-6 em indivíduos relativamente jovens pode estar correlacionada com a destruição periodontal mais do que com o aumento da idade (64,144).

Também, a proporção de pacientes do grupo periodontite com PCR-us  $<0,3$  mg/dL e  $\geq 0,3$  mg/dL não diferiu entre os gêneros feminino e masculino ( $p < 0,6891$ ), embora a proporção de mulheres com PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL tenha sido maior que em homens antes da terapia periodontal. Níveis aumentados de PCR em mulheres têm sido atribuídos às alterações hormonais (44).

A raça também tem sido relacionada às diferenças entre os níveis de PCR (54). Uma menor faixa de níveis sistêmicos de PCR foi registrada em populações asiáticas quando comparadas às populações negras (64,73,120). A frequente mistura de raças, observada ao longo da história na população brasileira, pode ser também vista no Distrito Federal, local em que foi realizado este estudo e que concentra miscigenação de indivíduos pardos, brancos, pretos e índios.

Salienta-se que, nesta amostra populacional, os níveis de PCR no soro, detectados por meio do método de nefelometria (imunonefelometria ultrassensível), indicaram que todos os pacientes com periodontite grave estavam no “baixo risco” ( $<1$  mg/L) ou “médio risco” (1 a 3 mg/L) para a DCV. Estes dados estão de acordo com alguns estudos (63,64,70,73,120) e se contrapõem a outros (12,23,50). No presente estudo, 50% dos pacientes, correspondentes à mediana, tinham níveis de PCR-us até 0,35 mg/dL, 25%, até 0,1 mg/dL, 75%, até 0,65 mg/dL antes da terapia periodontal. Dos 28 pacientes que iniciaram o estudo, três tinham níveis de PCR-us  $>1$  e próximos a 3 mg/dL. Nenhum paciente com periodontite exibiu níveis de PCR  $\geq 3$  mg/L (alto risco para DCV).

Sabe-se que níveis socioeconômicos mais baixos estão mais associados com níveis mais elevados de PCR (145). No entanto, estes dados não foram avaliados no presente estudo.

A relação entre pressão arterial e a concentração de PCR tem sido relatada (44). Uma forte ligação foi encontrada entre os níveis de PCR no sangue e o desenvolvimento futuro de pressão sanguínea elevada (146). Esta associação é mais forte para a PAS do que para a PAD (92). Em nosso estudo, nenhuma diferença foi encontrada entre os valores médios pré e pós-terapia para a PAS e PAD no grupo periodontite.

A contagem de células brancas do sangue caracteriza-se como marcador não refinado de inflamação sistêmica e correlaciona-se com a resposta do hospedeiro quanto a uma variedade de estímulos. Este marcador também tem sido associado com uma previsão significativa de eventos cardiovasculares futuros e intolerância à glicose em diferentes populações (92,118). Níveis elevados de neutrófilos afetam a reologia do sangue, pois estas células podem aderir às membranas endoteliais e liberarem radicais de oxigênio nocivos e enzimas proteolíticas. Desta forma, também podem contribuir para o aumento da atividade inflamatória em lesões ateroscleróticas (63,147).

O número de neutrófilos, linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos encontrado nos pacientes com periodontite grave neste estudo não configurou um quadro de leucocitose, indicando que a inflamação sistêmica suscitada pela infecção periodontal foi menos pronunciada. O valor médio correspondente às células linfócitos, no subgrupo PAL, foi estatisticamente maior que o valor médio no subgrupo PCG ( $p < 0,0357$ ). Entre os outros subgrupos (PAG versus PAL e PAG versus PCG) não houve diferença estatisticamente significativa. Os valores médios para as células linfócitos nos três subgrupos foram, em ordem decrescente, PAL > PCG > PAG, similarmente ao reportado por Cairo *et al.* (2010) (7). Estes autores encontraram uma forte resposta de anticorpos no soro para agentes infecciosos na PAL e pobre resposta de anticorpos no soro para a PAG.

Uma relação entre a gravidade da periodontite e os níveis basais de PCR-us tem sido observada (9,19,71,73,110,111). No nosso estudo, o valor médio do número de sítios com NIC =4 mm, nos pacientes do grupo periodontite com PCR-us <0,3 mg/dL, antes da terapia, foi estatisticamente menor que nos pacientes com PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL ( $p < 0,0369$ ). Os valores médios do número de sítios com PS =4 e 5-6 mm e NIC =5-6 mm foram maiores, embora não estatisticamente significativos,

nos pacientes com PCR-us  $\geq 0,3$  mg/dL. Porém, o mesmo não foi notado para SAS, PS  $\geq 7$  mm e NIC  $\geq 7$  mm e, acreditamos que estes resultados foram apenas um achado. Portanto, sugere-se que pacientes com níveis de PCR mais baixos ( $< 0,3$  mg/dL) têm doença periodontal menos grave.

Os níveis de PCR-us não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre indivíduos com PA ou PC no momento inicial e pós-terapia. Estes achados estão de acordo com os estudos de Pocolos *et al.* (2005) (114); Cairo *et al.* (2010) (7); D'Aiuto *et al.* (2010) (113) e são contraditórios aos de Nibali *et al.* (2009) (94); Chopra *et al.* (2012) (115).

Outro critério estabelecido no estudo com o intuito de aperfeiçoar possíveis falhas de trabalhos anteriores refere-se ao que se determinou como conclusão da terapia. Partindo do conceito de resolução da doença, instituiu-se que a terapia seria considerada concluída somente após se confirmar a remissão dos sinais clínicos. Quando se lê nos artigos publicados “avaliação pós-terapia periodontal”, nota-se que não há uma uniformidade quanto à confirmação clínica de tal resolução. A maioria dos estudos determinaram que novos dados seriam coletados após conclusão da terapia, sem no entanto, mencionarem que, efetivamente, a remissão dos sinais clínicos foi aferida. Remoção mecânica do biofilme por meio de raspagem associada ou não a outra modalidade coadjuvante não significa que, em alguma magnitude, a inflamação/infecção não persistam. Por vezes, a remoção dos fatores locais é alcançada somente após repetidas atuações pontuais nos sítios em que ainda existam sinais clínicos de inflamação, os chamados parâmetros periodontais clínicos. Estes incluem, principalmente, sangramento à sondagem e profundidade de bolsa à sondagem. Sítios com bolsas residuais, que continuem sangrando à sondagem requerem, indubitavelmente, nova instrumentação e reforço de instrução de higiene bucal.

A necessidade de reinstrumentação e resposta clínica são peculiares a cada paciente e, por esta razão, não há como se estabelecer, genericamente, um mesmo tempo de conclusão da terapia para todos os pacientes. Portanto, somente ao se constatar remissão individual da inflamação, ou seja, ausência de sinais clínicos, é que se pode considerar como concluída a terapia. Deve-se iniciar a partir daí, o período de manutenção periodontal.

Este estudo atendeu rigorosamente a estes princípios ao determinar, de acordo, com a resposta de cada paciente, o tempo individual de conclusão da terapia básica.

Um período de manutenção de seis meses, desde então, como conduta estritamente necessária no tratamento de doenças periodontais graves, constituiu outro aprimoramento metodológico do estudo, em relação a outros que incluíram terapia e manutenção periodontal.

Este conjunto de medidas, relativas ao tratamento periodontal e terapia de suporte garantiram adequada resposta clínica a todos os pacientes e propiciou a diminuição dos níveis de PCR no soro. Adicionalmente, rigoroso protocolo terapêutico e de manutenção contribuiu para o restabelecimento da função fagocitária em neutrófilos do sangue periférico (148). São achados que apoiam as conclusões de D'Aiuto *et al.* (2004) (78) e Kamil *et al.* (2011) (123) ao relatarem maior redução nos níveis de PCR entre aqueles com melhores respostas clínicas ao tratamento periodontal.

Com base no papel da terapia e manutenção periodontal, deve-se enfatizar que, como parte dos critérios do estudo, dos 23 pacientes que completaram o tratamento, dez (43%) completaram em nove meses, dez (43%) em dez meses e três (14%) em doze meses. As amostras de soro para quantificar os níveis de PCR-us pós-terapia foram coletadas apenas após a resolução da inflamação periodontal, ou seja, entre nove e doze meses após o início do estudo, dependendo da resposta de cada paciente à terapia. Tal conduta permitiu, com maior segurança, verificar os efeitos da terapia sobre os níveis da PCR e confirmar o papel da periodontite grave nos níveis sistêmicos de PCR-us nestes pacientes.

Quanto aos efeitos da terapia periodontal sobre os parâmetros periodontais clínicos, nossos dados mostram que houve significativo decréscimo em todos os parâmetros periodontais clínicos ( $p < 0,0001$ ). Ressalta-se a significativa redução do IP de  $63,61 \pm 33,64$  para  $4,83 \pm 6,73$  e SAS de  $44,46 \pm 29,35$  para  $1,63 \pm 3,35$ . O ND foi estatisticamente menor pós-terapia, devido à exodontia de dentes condenados periodontalmente ( $p = 0,0001$ ).

Em relação aos efeitos da terapia periodontal sobre os níveis de PCR-us, notou-se que a proporção de pacientes do grupo periodontite com PCR-us  $< 0,3$

mg/dL após tratamento foi estatisticamente maior, quando comparada à proporção apresentada pelo grupo antes da terapia ( $p < 0,0339$ ). Isto mostrou que a terapia periodontal não cirúrgica levou à redução dos níveis de PCR-us no grupo periodontite e propiciou níveis  $< 0,3$  mg/dL em grande parte dos pacientes com periodontite grave (65,22%). Ressalta-se que para 26,09% dos 23 pacientes que completaram o tratamento houve mudanças na estratificação do risco para a DCV. Estes pacientes tinham, anteriormente à terapia, níveis de PCR-us  $\geq 0,3$  a 3 mg/dL e, após esta, apresentaram níveis  $< 0,3$  mg/dL, ou seja, níveis de PCR considerados para indivíduos saudáveis. Dessa forma, ainda que a redução nos níveis de PCR-us tenha sido de  $0,1487 \pm 0,6290$  (média  $\pm$  SD), ou seja, modesta e não estatisticamente significativa ( $p = 0,2691$ ), após a TPS, a proporção de pacientes no grupo periodontite com PCR-us  $< 0,3$  mg/dL não diferiu estatisticamente daquela observada nos pacientes do grupo controle.

Assim, a redução média dos níveis circulantes de PCR-us no soro em nosso estudo não foi da mesma magnitude que as diferenças nos níveis de PCR relatadas em estudos anteriores (em média 0,5 mg/dL) após o tratamento periodontal não cirúrgico entre pacientes saudáveis sistemicamente com DP grave (54,106,123), porém, esta foi suficiente para mudar a categoria de risco cardiovascular nestes pacientes.

Por conseguinte, mesmo que no presente estudo, os níveis de PCR-us no soro tenham decrescido no grupo periodontite após a terapia periodontal de suporte e não tenham diferido entre os subgrupos de DP (PAG; PAL; PCG), os pacientes não foram submetidos à detecção de PCR nos sítios periodontais, não permitindo avaliar a relação entre inflamação local e sistêmica. Finalmente, uma amostra maior de pacientes deverá ser avaliada para determinar se estes resultados podem ser generalizados.

Alterações nos níveis de PCR não devem ser interpretadas somente sob a ótica do impacto que isoladamente causam sobre o risco de DCV ou pelo peso do seu valor relativo. A etiologia multifatorial das doenças cardíacas compreende um conjunto de fatores de risco que acarretam aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios, incluindo aumento da PCR. Ainda que provoquem aumentos sutis e tenham valor relativo baixo, cada um destes fatores deve ser considerado. O somatório dos níveis provenientes de vários fatores pode ter um impacto significativo



sobre o risco cardíaco. Como exemplo, se analisarmos a influência de fatores considerados como de risco à DCV, notaremos que alguns deles (idade, gênero, hipertensão, diabetes *mellitus*, fumo e níveis séricos baixos de colesterol HDL) (91) são classificados como de pequeno risco. E assim, alterações sistêmicas dos níveis da PCR provenientes da doença periodontal, mesmo pequenas, podem ser relevantes. A mudança de categoria de risco pós-terapia em pacientes com periodontite é uma demonstração disto.

Maiores reduções nos níveis de PCR pós-terapia periodontal foram observadas em indivíduos que apresentavam níveis mais elevados no momento basal (66,70). O mesmo foi mencionado na revisão sistemática e meta-análise realizadas por Ioannidou *et al.* (2006) (59), quanto à média dos níveis de PCR no pré-tratamento (2,06 mg/L; amplitude =0,32 a 4,33 mg/L). Em todos os estudos, a proteína não se mostrou muito elevada e, portanto, não foi razoavelmente conducente a uma grande melhoria com o tratamento. No entanto, sabe-se que a terapia periodontal não cirúrgica pode diminuir os níveis de PCR entre pacientes saudáveis sistemicamente, com níveis de PCR inicialmente inferiores a 3 mg/dL (123).

A maioria dos estudos intervencionais sugere que a terapia periodontal diminui os níveis de PCR no soro (19,54,66,70,78,80,106,123). Também, uma diminuição significativa na PCR foi documentada após extrações dentárias (108,109).

Em uma recente meta-análise sobre PCR e periodontite, um efeito modesto da terapia periodontal não cirúrgica na redução sobre o nível circulante de PCR foi observado (redução nos níveis médios de PCR de 0,231 [ $p = 0,000$ ]) (85).

Alguns outros estudos não encontraram redução significativa na PCR sérica após o tratamento periodontal não cirúrgico, apesar da melhoria observada nos parâmetros clínicos da DP (59,120,121,149,150). Uma explicação possível para tais resultados, dada por Ide *et al.* (2003) (149), sugeriu que o efeito negativo observado poderia ser devido ao tempo de acompanhamento limitado (apenas três meses) à população selecionada. Os níveis basais da DP e correspondente redução na "carga" infecciosa e inflamatória podem também não ter sido suficientes para resultar em alterações significativas nas moléculas circulantes. De acordo com os autores, outra explicação alternativa seria que os níveis circulantes de PCR e

citocinas são induzidos não exclusivamente por doenças periodontais. Outras doenças em curso, possivelmente ocultas, como doenças ateroscleróticas poderiam ter elevado os níveis da proteína e teriam impedido que os benefícios obtidos com a terapia periodontal influenciasses os níveis circulantes destas citocinas. Além disso, não foram avaliados os efeitos da obesidade, hipertensão, educação e colesterol.

O fato dos autores acima não terem estudado o mesmo tipo ou gravidade de doenças periodontais foi apontado por Foz *et al.* (2010) (60) como outra possível justificativa para os resultados contraditórios reportados, além do tempo de acompanhamento e metodologia proposta (por exemplo o ensaio utilizado para detecção de PCR-us) por cada estudo.

Resultados adicionais à terapia mecânica foram obtidos por alguns autores por meio de TPI (raspagem e alisamento radicular subgingival de todos os dentes em uma única sessão com o uso de aparelho piezocerâmico e uso local complementar de microesferas de minociclina) sobre os níveis de PCR (92) ou terapia básica com o uso de antimicrobianos sobre PCR e TNF- $\alpha$  (80).

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

Sabe-se, também, que certos tratamentos, como o uso de drogas anti-inflamatórias não esteroidais, tais como aspirina e ibuprofeno (23,44) e drogas orais de combinações sinérgicas de agentes cardiovasculares, bem como doses baixas de esteróides (151) podem potencialmente reduzir os níveis séricos de PCR, pois estas reduzem o estresse oxidativo. Neste estudo, a antibioticoterapia sistêmica ou local não foi usada na terapia periodontal, ou mesmo o uso de qualquer outra medicação, por exemplo regimes de anti-inflamatórios, como empregados em outros estudos (23,70). Isto se pautou no fato de poderem afetar a resposta imunoinflamatória por parte do paciente e assim interferirem nos resultados clínicos.

Os efeitos da terapia básica alcançados, tanto em nosso estudo, como em outros (78,119) na redução de marcadores de inflamação no sangue revelam alguns aspectos importantes sobre o alcance sistêmico da inflamação periodontal. Primeiramente, a melhoria substancial nos parâmetros periodontais, por meio da terapia periodontal é acompanhada pela diminuição dos níveis sistêmicos dos marcadores inflamatórios, entre os quais, os níveis de PCR (Tabela 1, 2 e 3; Figura 1 e 2) e IL-6. Outra importante demonstração é que a probabilidade de detecção de uma carga sistêmica oriunda da infecção periodontal local varia de acordo com a extensão e gravidade da DP. Isto é válido também para os níveis sistêmicos de PCR.

Acreditamos que a redução nos níveis sistêmicos de PCR-us após a terapia periodontal não cirúrgica em nosso estudo, bem como a mudança no risco cardiovascular foram devido ao impacto significativamente benéfico da terapia periodontal. Isto está de acordo com os resultados de D’Aiuto *et al.* (2004) (19) que relataram uma diminuição significativa na PCR somente na avaliação de seis meses. Os autores consideraram que em um período inferior a este, o tratamento periodontal mecânico seria relativamente ineficaz para eliminação completa da infecção local.

O seguimento de critérios estritos de inclusão estabelecidos no estudo, condução rigorosa da terapia periodontal básica e de suporte, com tempo de acompanhamento relativamente longo inviabilizaram uma amostra com maior número de pacientes. Isto diminuiu o poder estatístico do estudo, porém não o removeu. Pacientes fumantes, obesos e que faziam uso de qualquer medicação, principalmente, agentes anti-inflamatórios, estatinas, ou qualquer terapia hormonal foram excluídos da amostra. Dessa forma, se evitou ajustes para os efeitos destes como fatores de confusão nas análises estatísticas e, especialmente, os efeitos potenciais destes na resposta da PCR para o tratamento periodontal.

Entre os aspectos citados, o tabagismo tem sido reportado como fator de risco independente para a periodontite e elevados níveis séricos de PCR, por ser um importante determinante da capacidade do hospedeiro para iniciar uma efetiva resposta humoral à infecção (52). Também, sabe-se que fatores de risco comuns para DCV, tais como, idade, gênero, estilo de vida, história de DCV, diabetes,

hipertensão arterial, hiperlipidemia, obesidade e hábito de fumar são os maiores fatores confundidores da associação entre DP, inflamação sistêmica e aterosclerose. Todos esses fatores e, em particular o tabagismo, estão associados com níveis elevados de PCR e DCV (149).

Além disso, recentemente, alguns poucos estudos (96,149) têm incluído, como grupo controle, indivíduos com periodontite e que receberam o tratamento retardado da doença. Nesses estudos, o grupo controle recebeu apenas instruções de higiene bucal (sem raspagem e alisamento radicular) durante o tempo de acompanhamento. Nosso estudo, por razões éticas, não incluiu um grupo periodontite como controle.

Quanto ao IMC, não se observou uma associação com periodontite em nossos resultados. Porém, pacientes com IMC  $>27 \text{ kg/m}^2$  não foram inseridos neste estudo. Há evidência de que com o aumento do IMC há também o aumento no risco para a periodontite (110,124,133,134). No entanto, como encontrado em outros estudos (107,132,152), nossos dados mostraram aumento significativo nos níveis de HDL ( $p = 0,0027$ ) e nenhuma mudança significativa em outros lipídios séricos (colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos) no grupo periodontite pós-terapia. Já D'Aiuto *et al.* (2006) (92) relataram que a redução dos marcadores inflamatórios foi associada com uma diminuição no colesterol total e LDL, sugerindo um efeito potencial da periodontite sobre o metabolismo lipídico. Além disso, os resultados de Slade *et al.*, no ano de 2000 (12) e 2003 (133), advertiram que os benefícios da terapia periodontal sobre risco cardiovascular são vistos também em pacientes não obesos.

A concentração de PCR também tem sido correlacionada com a de lipídios (por exemplo, triglicerídeos e HDL). Uma relação negativa com os níveis de colesterol HDL tem sido observada (44,51). No presente estudo, os pacientes do grupo periodontite com PCR-us  $<0,3 \text{ mg/dL}$  apresentaram valor médio de colesterol HDL estatisticamente maior que aqueles com PCR-us  $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$  ( $p < 0,0171$ ) antes da terapia. Além disso, o valor médio para o IMC foi estatisticamente menor nos pacientes com PCR-us  $<0,3 \text{ mg/dL}$ , comparados àqueles com PCR-us  $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$  ( $p < 0,0411$ ). Por outro lado, os valores médios de colesterol HDL e IMC não diferiram estatisticamente entre pacientes com PCR-us  $<0,3 \text{ mg/dL}$  e  $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$  pós-terapia.

Todavia, o valor médio para colesterol HDL foi ligeiramente maior em pacientes com PCR-us  $<0,3$  mg/dL. Em contraste, recentemente, Kamil *et al.* (2011) (123) relataram que a terapia periodontal não cirúrgica resultou na redução significativa no nível de PCR no soro, porém, sem nenhum efeito sobre os parâmetros lipídicos.

Uma característica única do biofilme da cavidade bucal, particularmente do biofilme subgengival é sua estreita proximidade a tecidos altamente vascularizados. Qualquer rompimento da integridade natural do epitélio subgengival, cuja espessura é no máximo 10 camadas, pode levar à bacteriemia (153). Na periodontite, por sua vez, o epitélio da bolsa periodontal é caracteristicamente fino e ulcerado e, por isto, frequentemente se abre, permitindo o acesso das bactérias ao tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. Em pacientes com periodontite moderada a grave, a área total do epitélio da bolsa em contato direto com o biofilme subgengival é surpreendentemente grande, podendo chegar ao tamanho aproximado ao da palma da mão humana ou, em casos de doença avançada, muito maior (154). Portanto, ambos, o acesso de microrganismos à corrente sanguínea e a instalação de uma inflamação crônica com área e intensidade suficientes para suscitar significativa resposta do hospedeiro fornecem a base para o estudo da inter-relação entre DP e aterosclerose.

No entanto, diferentes aspectos relativos à complexidade da microbiota periodontal, bem como fatores de risco comuns à DP e à aterosclerose, como idade, adiposidade, fumo e resistência à insulina dificultam averiguar a associação entre as duas doenças. São necessários estudos longitudinais com tamanho da amostra, de forma que as várias covariáveis sejam compensadas, bem como a inclusão de diferentes modalidades de tratamento para testar o impacto da infecção periodontal na inflamação sistêmica.

Estudos adicionais poderão atestar a causalidade entre a DP e a DCV e determinar se após o tratamento da DP haverá modificação da incidência de DCV (53,155).

Outro importante dado a ser considerado é que até 50% dos indivíduos que desenvolvem episódios tromboembólicos não tiveram um dos fatores de risco conhecidos para esta condição. Por isso, estudos que associam doenças inflamatórias crônicas, como a periodontite, com elevado risco para vasculopatia têm

aberto caminhos importantes e inéditos na patogênese da aterosclerose, levando a novos tipos potenciais de intervenções preventivas (156).

A análise de estudos epidemiológicos intervencionais sugere que a terapia periodontal reduz os níveis de inflamação sistêmica e propicia efeitos benéficos sobre marcadores subclínicos da aterosclerose, apesar de substancial heterogeneidade entre as respostas. No entanto, nenhum dos dados disponíveis até o momento sugere que a prevenção ou melhora da infecção periodontal resulta em menor incidência de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares. Investigações futuras poderão identificar vias que levam à aterogênese mediada pela periodontite ou resultados na redução do risco à aterosclerose induzida por tratamento periodontal. Os achados de tais pesquisas deverão conduzir o desenho de ensaios clínicos que permitam determinar se as intervenções periodontais têm um papel primário ou secundário na prevenção da DCV (157).

## 7 CONCLUSÕES

A associação demonstrada no estudo entre melhora dos parâmetros clínicos e redução da PCR indicam que a terapia periodontal não cirúrgica constitui importante ação terapêutica sobre as alterações dos níveis da proteína decorrentes da infecção periodontal. Tal ação alcança significado relevante por ser de magnitude suficiente para propiciar mudança positiva de categoria de risco para DCV nos pacientes tratados. O valor da redução dos níveis de PCR se estende também ao aumento correlacionado nos níveis de colesterol HDL.

Estudos intervencionais longitudinais compreendendo maior número de indivíduos permitirão averiguar se a terapia periodontal tem um papel primário ou secundário na prevenção de DCV.

## REFERÊNCIAS

1. Sanz M, Winkelhoff AJV. Periodontal infections: understanding the complexity – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11):3-6.
2. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000* 2002; 29:7-10.
3. Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *J Int Acad Periodontol* 1999; 1:110-116.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Geral de Saúde Bucal. Projeto SBBrazil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal - Resultados Principais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. 92p.
5. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4:1-6.
6. Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3):10-21.
7. Cairo F, Nieri M, Gori AM, Tonelli P, Branchi R, Castellani S, et al. Markers of systemic inflammation in periodontal patients: chronic versus aggressive periodontitis. An explorative cross-sectional study. *Eur J Oral Implantol* 2010; 3(2):147-153.
8. Papapanou PN, Neiderud AM, Disick E, Lalla E, Miller GC, Dahlén G. Longitudinal stability of serum immunoglobulin G responses to periodontal bacteria. *J Clin Periodontol* 2004; 31:985-990.
9. Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32:1189-1199.
10. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Periodontol* 2005; 43:5721-5732.



11. Hujoel PP, White BA, García RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontol Res* 2001; 36(1):48-55.
12. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79:49-57.
13. Offenbacher S, Elter JR, Lin D, Beck JD. Evidence for periodontitis as a tertiary vascular infection. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7(2):39-48.
14. Taba Jr M, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic Biomarkers for Oral and Periodontal Diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49(3):551-vi.
15. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol 2000* 2000; 23:9-12.
16. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res* 2004; 39:236-241.
17. D'Aiuto F, Parkar M, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Gene polymorphisms in pro-inflammatory cytokines are associated with systemic inflammation in patients with severe periodontal infections. *Cytokine* 2004; 28:29-34.
18. Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 30-36.
19. D'Aiuto F, Parkar M, Andreaou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? A pilot intervention study. *J Clin Periodontol* 2004; 31:402-411.
20. Kornman KS, Duff GW. Candidate genes as potential links between periodontal and cardiovascular diseases. *Annales of Periodontology* 2001; 6:48-57.
21. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000* 1994; 5:7-25.
22. Hernichel-Gorbach E, Kornman KS, Holt SC, Nichols F, Meador H, Kung JT, et al. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65:8-16.
23. Ebersole J, Machen R, Steffen M, Willmann D. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:347-352.

24. Ebersole J, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000* 2000; 23:19-49.
25. Koj A. Initiation of the acute phase response and the synthesis of cytokines. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1317:84-94.
26. Morey JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389:406-418.
27. Moshage H. Cytokines and the acute phase response. *J Pathol* 1997; 181:257-266.
28. Loos BG. Systemic effects of periodontitis. *Int J Dent Hygiene* 2006; 4(Suppl. 1):34-38.
29. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the Pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52:561-571.
30. Lu Q, Jin L. Human gingiva is another site of C-reactive protein formation. *J Clin Periodontol* 2010; 37:789-796.
31. Maekawa T, Tabeta K, Kajita-Okui K, Nakajima T, Yamazaki K. Increased expression of C-reactive protein gene in inflamed gingival tissues could be derived from endothelial cells stimulated with interleukin-6. *Arch Oral Biol* 2011; 56:312-318.
32. Christodoulides N, Mohanty S, Miller CS, Langub MC, Floriano PN, Dharshan P, et al. Application of microchip assay system for the measurement of C-reactive protein in human saliva. *Lab Chip* 2005; 5:261-269.
33. Aurer A, Stavljenic-Rukavina A, Aurer-Kozelj J. Markers of periodontal destruction in saliva of periodontitis patients (in Croatian). *Acta Med Croatica* 2005; 59:117-122.
34. Aurer A, Jorgic-Srdjak K, Plancak D, Stavljenic-Rukavina A, Aurer-Kozelj J. Proinflammatory factors in saliva as possible markers for periodontal disease. *Coll Antropol* 2005; 29:435-439.
35. Pederson ED, Stanke SR, Whitener SJ, Sebastiani PT, Lamberts BL, Turner DW. Salivary levels of alpha 2-macroglobulin, alpha 1-antitrypsin, C-reactive protein, cathepsin G and elastase in humans with or without destructive periodontal disease. *Arch Oral Biol* 1995; 40:1151-1155.
36. Sibraa PD, Reinhart RA, Dyer JK, DuBois LM. Acute phase protein detection and quantification in gingival crevicular fluid by direct and indirect immunodot. *J Clin Periodontol* 1991; 18:101-106.

37. Tüter G, Kurtis B, Serdar M. Evaluation of gingival crevicular fluid and serum levels of high-sensitivity C-reactive protein in chronic periodontitis patients with or without coronary artery disease. *J Periodontol* 2007; 78:2319-2324.
38. Megson E, Fitzsimmons T, Dharmapatni K, Bartold PM. C-reactive protein in gingival crevicular fluid may be indicative of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2010; 37:797-804.
39. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 1966; 123:365-378.
40. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279:48487-48490.
41. Guo S, Meng S, Chen B, Liu J, Gao L, Wu Y. C-reactive protein can influence the proliferation, apoptosis, and monocyte chemoattractant protein-1 production of human umbilical vein endothelial cells. *DNA Cell Biol* 2011; 30(3):157-162.
42. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340:448-454.
43. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981; 34:141-212.
44. de Maat MP, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J* 2001; 2:189-195.
45. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43:52-58.
46. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-369.
47. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972-978.
48. Goldie MP. C-reactive protein, cardiovascular disease, and periodontal disease. *Int J Dent Hygiene* 2004; 2:139-141.
49. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare

- professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3):499-511.
- 50.Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72:1221-1227.
- 51.Liu J, Wu Y, Ding Y, Meng S, Ge S, Deng H. Evaluation of serum levels of C-reactive protein and lipid profiles in patients with chronic periodontitis and/or coronary heart disease in an ethnic Han population. *Quintessence Int* 2010; 41:239-247.
- 52.Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-1397.
- 53.Gomes-Filho IS, Coelho JMF, da Cruz SS, Passos JS, de Freitas COT, Farias NSA, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol* 2011; 82:969-978.
- 54.Marcacinni AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol* 2009; 80:594-602.
- 55.Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32:219-224.
- 56.Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(A), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481-2485.
- 57.Czerniuk MR, Górska R, Filipiak KJ, Opolski G. C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. *J Clin Periodontol* 2006; 33:415-420.
- 58.Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol 2000* 2000; 23:110-120.
- 59.Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2006; 77:1635-1642.

60. Foz AM, Romito GA, Bispo CM, Petrillo CL, Patel K, Suvan J, et al. Periodontal therapy and biomarkers related to cardiovascular risk. *Minerva Stomatol* 2010; 59:271-283.
61. Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol* 2003; 74:1007-1016.
62. Meng S, Zhang L, Zhao L, Fang Y, Fujimoto T, Hirano S, et al. Effects of C-reactive protein on CC chemokine receptor 2-mediated chemotaxis of monocytes. *DNA Cell Biol* 2011; 00:1-5.
63. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PME, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71:1528-1534.
64. Sun XJ, Meng HX, Shi D, Xu L, Zhang L, Chen ZB, et al. Elevation of C-reactive protein and interleukin-6 in plasma of patients with aggressive periodontitis. *J Periodont Res* 2009; 44: 311-316.
65. Fadi KAE, Ragy N, Batran ME, Kassem N, Nasry SA, Khalifa R, et al. Periodontitis and cardiovascular disease: floss and reduce a potential risk factor for CVD. *Angiology* 2011; 62(1):62-67.
66. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, et al. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodont Res* 2010; 45:116-122.
67. Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77:933-939.
68. Teles R, Wang C-Y. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Diseases* 2011; 17:450-461.
69. Swoboda JR, Kiyak HA, Darveau R, Persson GR. Correlates of periodontal decline and biologic markers in older adults. *J Periodontol* 2008; 79:1920-1926.
70. Mattila KJ, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V, et al. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2002; 2:30-33.

71. Pejeie A, Kesic LJ, Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:407-414.
72. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2008; 35:741-747.
73. Pitiphat W, Savetsilp W, Wara-Aswapati N. C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. *J Clin Periodontol* 2008; 35:120-125.
74. Kanaparthi R, Kanaparthi A, Mahendra M. C-reactive protein as a marker of periodontal disease. *Gen Dent* 2012; 60(1):1-5.
75. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K, et al. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol* 2005; 76:923-928.
76. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; 44:154-163.
77. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53:138-153.
78. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83(2):156-160.
79. Genco RJ, Van Dyke TE. Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nature Reviews Cardiology* 2010; 7:479-480.
80. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, et al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74:1231-1236.
81. Blum A, Front E, Peleg A. Periodontal care may improve systemic inflammation. *Clin Invest Med* 2007; 30:E114-E117.
82. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95:559-569.

83. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8:38-53.
84. Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation* 2006; 113(17):2128-2134.
85. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho G da R, Cruz SS, Santos CA, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(1):1-8.
86. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298(6676): 779-781.
87. D'Aiuto F, Casas JP, Shah T, Humphries SE, Hingorani AD, Tonetti MS. C-reactive protein (+1444C > T) polymorphism influences CRP response following a moderate inflammatory stimulus. *Atherosclerosis* 2005; 179:413-417.
88. Romagna C, Dufour L, Troisgros O, Lorgis L, Richard C, Buffet P, et al. Periodontal disease: a new factor associated with the presence of multiple complex coronary lesions. *J Clin Periodontol* 2012; 39(1):38-44.
89. Bokhari SAH, Khan AA, Tatakis DN, Azhar M, Hanif M, Izhar M. Non-surgical periodontal therapy lowers serum inflammatory markers: a pilot study. *J Periodontol* 2009; 80:1574-1580.
90. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation* 2001; 103:1064-1070.
91. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 59-68.
92. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 151:977-984.

93. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Medical Hypotheses* 1999; 52(5):465-477.
94. Nibali L, D'Aiuto F, Donos N, Griffiths GS, Parkar M, Tonetti MS, et al. Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. *Cytokine* 2009; 45:50-54.
95. Tang K, Lin M, Wu Y, Yan F. Alterations of serum lipid and inflammatory cytokine profiles in patients with coronary heart disease and chronic periodontitis: a pilot study. *The Journal of International Medical Research* 2011; 39:238-248.
96. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356:911-920.
97. Piconi S, Trabattoni D, Luraghi C, Perilli E, Borelli M, Pacei M, et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J* 2009; 23:1196-1204.
98. Cairo F, Nieri M, Gori AM, Rotundo R, Castellani S, Abbate R, et al. Periodontal variables may predict sub-clinical atherosclerosis and systemic inflammation in young adults. A cross-sectional study. *Eur J Oral Implantol* 2009; 2(2):125-133.
99. Adam TC, Christides TD. Protein reacting to antigen C of pneumococcus (Carbohydrate Reacting Protein) in the saliva. *Arch Oral Biol* 1962; 7:107.
100. Shklair IL, Loving RH, Leberman OF, Rau CF. C-reactive protein and periodontal disease. *J Periodontol* 1968; 39(2):93-95.
101. Ylöstalo PV, Järvelin M-R, Laitinen J, Knuuttila MLE. Self-reported gingivitis and tooth loss poorly predict C-reactive protein levels: a study among Finnish young adults. *J Clin Periodontol* 2008; 35:114-119.
102. Norman ME, Baehni PC, Tsai CC, Stoller N, McArthur WP, Taichman NS. Studies of host responses during experimental gingivitis in humans. *J Periodontol Res* 1979; 14:361-369.
103. Wohlfeil M, Wehner J, Schacher B, Oremek GM, Sauer-Eppel H, Eickholz P. Degree of gingivitis correlates to systemic inflammation parameters. *Clinica Chimica Acta* 2009; 401:105-109.



104. Ebersole JL, Capelli D, Mathys EC, Steffen MJ, Singer RE, Montgomery M. Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. *Ann Periodontol* 2002; 7:102-111.
105. Russo SP, Kaplan JR, Adams MR, et al. C-reactive protein levels and periodontitis in monkeys. *J Dent Res* 2003; 83(special issue), 2844 (Abst).
106. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277-290.
107. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36:541-549.
108. Taylor BA, Tofler GH, Carey HM, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR, et al. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res* 2006; 85:74-78.
109. Rahman A, Rashid S, Noon R, Samuel ZS, Lu B, Borgnakke WS, et al. Prospective evaluation of the systemic inflammatory marker C-reactive protein in patients with end-stage periodontitis getting teeth replaced with dental implants: a pilot investigation. *Clin Oral Impl Res* 2005; 6:28-31.
110. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Matsumoto S, Koga T. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol* 2003; 74:1741-1746.
111. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an Elderly Population. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1532-1537.
112. Floriano PN, Christodoulides N, Miller CS, Ebersole JL, Spertus J, Rose BG, et al. Use of saliva-based nano-biochip tests for acute myocardial infarction at the point of care: a feasibility study. *Clin Chem* 2009; 55:1530-1538.
113. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89(11):1241-1246.

114. Picolos DK, Lerche-Sehm J, Abron A, Fine FB, Papapanou PN. Infection patterns in chronic and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32:1055-1061.
115. Chopra R, Patil SR, Mathur S. Comparison of cardiovascular disease risk in two main forms of periodontitis. *Dent Res J* 2012; 9(1):74-79.
116. D'Aiuto F, Nibali L, Mohamed-Ali V, Vallance P, Tonetti MS. Periodontal therapy: a novel non-drug-induced experimental model to study human inflammation. *J Periodontal Res* 2004; 39:294-299.
117. Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-6. *J Periodontol* 2004; 75:420-428.
118. Graziani F, Cei S, Tonetti M, Paolantonio M, Serio R, Sammartino G, et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2010; 37:848-854.
119. Tüter G, Serdar M, Kurtis B, Walker SG, Atak A, Toyman U, et al. Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-8, -13 and serum levels of HsCRP in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81:1132-1139.
120. Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodont Res* 2005; 40:53-58.
121. Ushida Y, Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Umeda M, Nitta H, et al. Changes in serum interleukin-6, reactive protein and thrombomodulin levels under periodontal ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 2008; 35:969-975.
122. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol* 2010; 81:1118-1123.
123. Kamil W, Al Habashneh R, Khader Y, Al Bayati L, Taani D. Effects of nonsurgical periodontal therapy on C-reactive protein and serum

- lipids in Jordanian adults with advanced periodontitis. *J Periodont Res* 2011; 46:616-621.
124. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998; 339:482-483.
125. The World Health Report 2000. Health Systems: Improving Performance. On World Health Organization web site at [http://www.who.int/whr/2000/en/whr00\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf)
126. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005; 84(3):269-273.
127. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol* 1999; 70:1429-1434.
128. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *International Association for the Study of Obesity* 2011; 12:381-404.
129. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005; 76: 2075-2084.
130. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3989-3994.
131. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557-1565.
132. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 2004; 45:139-147.
133. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive

- protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1172-1179.
134. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young middle-aged, and older adults. *J Periodontol* 2003; 74:610-615.
135. Al-Zahrani MS, Alghamdi HS. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein level in obese and normal-weight women affected with chronic periodontitis. *Saudi Med J* 2012; 33(3):309-14.
136. Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. *J Clin Periodontol* 2007; 34:461-466.
137. Sanders AE, Slade GD, Fitzsimmons TR, Bartold PM. Physical activity, inflammatory biomarkers in gingival crevicular fluid and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36:388-395.
138. Endo Y, Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tamaki N, et al. Experimental periodontitis induces gene expression of proinflammatory cytokines in liver and white adipose tissues in obesity. *J Periodontol* 2010; 81:520-526.
139. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53:12-27.
140. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2129-2138.
141. Ford PJ, Gamonal J, Seymour GJ. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53:111-123.
142. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46(7):934-938.
143. Torpy JM, Lynm C, Glass RM. Risk factors for heart disease. *JAMA* 1998; 279:1477-1482.

144. López R, Baelum V, Hedegaard CJ, Bendtzen K. Serum levels of C-reactive protein in adolescents with periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82:543-549.
145. Segundo TK, Ferreira EF, Costa JE. Periodontal disease in the Arturo's black community in Contagem, Minas Gerais, Brazil (in Portuguese). *Cad Saude Publica* 2004; 20:596-603.
146. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290:2945-2951.
147. Kannel WB, Anderson K, Wilson PWF. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham study. *JAMA* 1992; 267:1253-1256.
148. Carneiro VM, Bezerra AC, Guimarães Md, Muniz-Junqueira MI. Effects of periodontal therapy on phagocytic activity of peripheral blood neutrophils – evidence for an extrinsic cellular defect. *Oral Health Prev Dent* 2012; 10(2):195-203.
149. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* 2003; 30:334-340.
150. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the periodontitis and vascular events (PAVE) study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009; 80(2):190-201.
151. Renvert S, Lindahl C, Roos-Jansåker AM, Lessem J. Short-term effects of an anti-inflammatory treatment on clinical parameters and serum levels of C-reactive protein and proinflammatory cytokines in subjects with periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80:892-900.
152. Tüter G, Kurtis B, Serdar M, Aykan T, Okyay K, Yücel A, et al. Effects of scaling and root planing and sub-antimicrobial dose doxycycline on oral and systemic biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8):673-681.

153. Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(1):46.
154. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; 3:108-120.
155. Offenbacher S, Beck JD. A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. *Am Heart J* 2005; 149:950-954.
156. Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(Suppl. 1):9-12.
157. Kepschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!"-epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010; 89(9):879-902.

**ANEXOS****ANEXO A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA**

Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

**PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA**

Registro do Projeto no CEP: 045/2008

CAAE: 0067.0.012.012-08

Título do Projeto: “Mediadores inflamatórios e funções fagocitárias local e sistêmica na Periodontite Agressiva Localizada e Periodontite Agressiva Generalizada antes e após terapia periodontal”.


Pesquisadora Responsável: Valéria Martins de Araújo

Data de entrada: 10/03/2008

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 045/2008 com o título: “Mediadores inflamatórios e funções fagocitárias local e sistêmica na Periodontite Agressiva Localizada e Periodontite Agressiva Generalizada antes e após terapia periodontal”, analisado na 5ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de Junho de 2008.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 11 de Junho de 2008.

  
Prof. Volnei Garrafa  
Coordenador do CEP-FS/UnB