

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PPG – MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA

**Patrícia de Castro Daibert**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM  
PERIODONTITE CRÔNICA E DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Juiz de Fora

2012

**PATRÍCIA DE CASTRO DAIBERT**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM PERIODONTITE  
CRÔNICA E DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao PPG –  
Mestrado em Clínica Odontológica da  
Faculdade de Odontologia da  
Universidade Federal de Juiz de Fora,  
como parte dos requisitos para obtenção  
do título de Mestre. Área de  
concentração: Clínica Odontológica.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria das Graças Afonso Miranda Chaves**

Juiz de Fora  
2012

DAIBERT, P.C. Avaliação da Função Endotelial em pacientes com periodontite crônica e doença renal crônica. Juiz de Fora (MG), 2012. 105f. Dissertação (Programa de Pós-graduação – Mestrado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora.

**PATRÍCIA DE CASTRO DAIBERT**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM PERIODONTITE  
CRÔNICA E DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao PPG –  
Mestrado em Clínica Odontológica da  
Faculdade de Odontologia da  
Universidade Federal de Juiz de Fora,  
como parte dos requisitos para obtenção  
do grau de Mestre em Clínica  
Odontológica.

Aprovada em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012, pela Banca Examinadora composta  
por:

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria das Graças Afonso Miranda Chaves(orientadora)  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Evandro Toledo de Lourenço Júnior  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Andrea Marcia Marcaccini  
Universidade de São Paulo

## *Dedico este trabalho*

*A Profª Drª Maria das Graças Afonso Miranda Chaves,*

*Poucas pessoas tem o poder de realizar o sonho de alguém, ainda mais sem pedir nada em troca. Muito obrigada por realizar o meu!*

*Obrigada por resgatar em minha vida um lado que estava adormecido, o amor pela carreira acadêmica.*

*Aprendi lições preciosas e as levarei por toda a vida, principalmente que o conhecimento deve ser repassado e nunca reservado.*

*Aprendi a ultrapassar obstáculos e tirar de cada um deles uma lição: “Fazer do limão a limonada”.*

*Obrigada!!!*

## *Agradeco*

*Aos meus pais, Heloisa e Luiz Antônio, por me ensinarem a preciosa lição de que o maior bem que podemos ter na vida é o nosso estudo. Obrigada por sempre me aconselharem a seguir o melhor caminho, a busca do conhecimento. Obrigada por guiar minhas escolhas sem imposições, permitindo que eu refletisse e tomasse minhas decisões. Obrigada pelo amor e carinho sem medidas, sempre fazendo o impossível pela minha felicidade. Sem o incentivo e apoio de vocês eu jamais teria coragem pra chegar aqui. Amo vocês!!!!!!*

*Aos meus avós, Therezinha e Wilson, pela presença marcante em todos os momentos da minha vida. Obrigada pela torcida constante e todo o apoio. Amo vocês minhas “pedras preciosas”!*

*Ao meu marido Pedro, meu amor eterno, por estar sempre presente apoiando minhas escolhas. Obrigada por toda paciência em ser meu “aluno-experimental”, escutar atentamente todas as minhas aulas e participar ativamente dessa caminhada. Você me ensinou a valorizar cada momento buscando sempre o lado positivo, vivendo com extremo otimismo. Aprendi que o mais importante é ser FELIZ! Vou precisar muito de sua companhia nos próximos “150 anos”, me acompanha? Amo você!*

*A Jessica Bastos, minha “co-orientadora”, por ter me presenteado com a oportunidade de realizar essa pesquisa. Não tenho palavras para expressar minha gratidão! Agradeço pelos momentos de convivência, por todos os ensinamentos e pelo incentivo em seguir com os nossos trabalhos. Obrigada por me ensinar a importância de um trabalho científico e por me fazer amar essa “arte”. Obrigada por todas as cobranças, você estava certa, valeu muito a pena!*

*Ao Professor Dr. Evandro, presença fundamental desde a época de graduação. Sempre atencioso, gentil e disposto a fornecer o conhecimento. Obrigada por despertar, desde cedo, meu interesse pela Periodontia. Obrigada por contribuir sobremaneira para minha formação de Periodontista. Obrigada por incentivar minha escolha pelo Mestrado e contribuir com essa dissertação. Exemplo de pai, professor e profissional! Verdadeiro mestre.*

*A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Aneliase, meu exemplo da mistura perfeita entre mãe e profissional. Agradeço seus valiosos ensinamentos pra que eu me*

*tornasse uma Periodontista. Obrigada pelo incentivo no mestrado e pelas importantes colocações efetuadas no Exame de Qualificação.*

*A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andrea Marcaccini, pela semana agradável e proveitosa de estudos e treinamentos para possibilitar a realização dessa pesquisa.*

*A minha querida amiga Patty Lima, sua amizade foi um presente que ganhei da vida! Obrigada por toda a paciência, carinho, apoio, compreensão e por essa amizade que construímos aqui e levaremos pra vida toda. Vivemos grandes momentos nessa caminhada, demos as melhores risadas. Esse trabalho também é seu! Nossa parceria está apenas começando, sua presença é fundamental!*

*A minha “velha” amiga Mirelle, foi um prazer reencontrá-la! Foi muito especial reviver ao seu lado nossa parceria de graduação. Vivemos fortes emoções, ultrapassamos obstáculos, vencemos e chegamos até aqui! Espero que seja só o começo! Obrigada por tudo!*

*A Mônica pelos importantes conselhos e pela disposição em sempre ajudar.*

*Ao querido Flávio Lombardi, agradeço aos conselhos, ensinamentos e companhia agradável. Obrigada pela sua amizade!*

*Ao meu amigo e “cunhado” Bil, por estar sempre disposto a ajudar e formatar meus trabalhos. Obrigada por fazer parte da nossa família!*

*Ao Dr. Júlio Lovisi, por ter realizado todos os exames de ultrassonografia Doppler, sempre de forma gentil, atenciosa, com extremo profissionalismo e competência. Sem ele esse trabalho não seria viável. Eternamente serei grata!*

*A toda equipe do Imepen, por ter permitido esse intercâmbio com a Faculdade de Odontologia e a realização desse estudo.*

*Ao farmacêutico Márcio, por realizar de forma competente a coleta das amostras de sangue.*

*A equipe do NIQUA da Faculdade de Farmácia da UFJF, por permitir a estocagem de nossas amostras.*

*Aos professores do PPG Mestrado em Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da UFJF, pela oportunidade de aprendizado e atenção.*

*Aos colegas do Mestrado, pelas trocas de conhecimento e companheirismo.*

*A secretária do PPG Mestrado em Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da UFJF, Wanessa Alonso, por estar sempre disposta a ajudar e pelo carinho.*

*Ao Reuni e a Fapemig, pelas bolsas concedidas durante o curso.*

*A Deus, nosso PAI e maior protetor, por me iluminar e conceder mais essa graça..... Amém!*

*Obrigada!!!!!!*

DAIBERT, P.C. , **Avaliação da Função Endotelial em pacientes com Periodontite Crônica e Doença Renal Crônica** Juiz de Fora (MG), 2012. 105f. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora.

## RESUMO

A doença renal crônica é considerada um problema de saúde pública mundial, principalmente devido à alta morbidade e mortalidade. A perda progressiva e irreversível da função renal fornece várias complicações. Avaliação dos fatores de risco é fundamental para reduzir riscos de morte em doentes renais crônicos. Doença cardiovascular representa a principal causa de morte dessa doença seguida por infecções. Com o objetivo de avaliar a função endotelial foram incluídos 35 pacientes alocados em três grupos (15 com doença renal crônica e periodontite crônica, 10 com periodontite crônica sem doenças sistêmicas e 10 controles saudáveis). Doença renal crônica foi definida como sugerido pelo Guia de Prática Clínica da National Kidney Foundation. Periodontite Crônica foi definida através de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, segundo a Academia Americana de Periodontologia. Níveis de proteína C-reativa foram mensurados pela técnica Elisa. A função endotelial apresentou-se reduzida em pacientes com doença renal crônica e periodontite crônica e naqueles com periodontite crônica sem doenças sistêmicas quando comparados ao grupo controle saudável. Níveis de proteína C-reativa apresentaram-se elevados nos grupos com doença renal crônica com periodontite crônica e periodontite crônica sem doenças sistêmicas em relação ao grupo controle. Pacientes com nível de inserção clínica  $\geq 6$  mm foram mais encontrados no grupo de doentes renais crônicos com periodontite crônica com diferença estatisticamente significativa quando comparado aos outros dois grupos. Conclui-se que a periodontite crônica induz uma resposta inflamatória sistêmica e pacientes portadores de doença renal crônica apresentam a com maior gravidade.

**Palavras-chave: doença renal crônica, periodontite crônica e função endotelial**

DAIBERT,P.C. , **Assessment of Endothelial Function in Patients with Chronic Periodontitis and Chronic Kidney Disease**, Juiz de Fora (MG), 2012. 105f. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora.

### **ABSTRACT**

Chronic kidney disease is considered a public health problem worldwide, mainly due to the high morbidity and mortality. The progressive and irreversible loss of renal function provides several complications. Evaluation of risk factors is key to reducing risks of death in patients with chronic renal failure. Cardiovascular disease is the leading cause of death by disease after infection. In order to assess endothelial function were included 35 patients divided into three groups (15 with chronic kidney disease and chronic periodontitis, 10 with chronic periodontitis with no systemic disease and 10 healthy controls). Chronic kidney disease was defined as suggested by the Practice Guideline for the National Kidney Foundation. Chronic periodontitis was defined by probing depth and clinical attachment level, according to the American Academy of Periodontology. Levels of C-reactive protein were measured by ELISA technique. Endothelial function was presented reduced in patients with chronic kidney disease and those with chronic periodontitis and chronic periodontitis with no systemic disease compared to healthy control group. Levels of C-reactive protein had to be high in groups with chronic kidney disease with chronic periodontitis and chronic periodontitis with no systemic diseases in the control group. Patients with clinical attachment level  $\geq 6$  mm were more in the group with chronic renal failure patients with chronic periodontitis was statistically significant when compared to the other two groups. Chronic periodontitis induces a systemic inflammatory response and patients with chronic kidney disease presented with the utmost gravity.

**Palavras-chave: chronic Kidney disease, chronic periodontitis and endothelial function**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fagócitos mononucleares em aterogênese.....	45
Figura 2 - Coleta de amostras de sangue .....	57
Figura 3 - Centrifugação das amostras de sangue .....	57
Figura 4 - Amostras aliquoteadas para os criotubos .....	58
Figura 5 - Armazenamento das amostras em caixas plásticas .....	58
Figura 6 - Armazenamento em freezer .....	58
Figura 7 - Amostras estocadas em freezer -80° C no NIQUA .....	59
Figura 8 - Sonda Florida .....	60
Figura 9 - Software Sonda Florida .....	60
Figura 10 - Pedal auxiliar Sonda Florida .....	61
Figura 11 - Sondagem periodontal com Sonda Florida .....	61
Figura 12 - Página Periodontal do Software Sonda Florida.....	61
Figura 13 – Periotron.....	62
Figura 14 – Periopaper.....	62
Figura 15 - Coleta de FCG.....	63
Figura 16 - Medidas do diâmetro da artéria braquial no período basal.....	64
Figura 17 - Medidas do diâmetro da artéria braquial no período basal.....	64
Figura 18 - Oclusão do manguito.....	65
Figura 19 - Medidas VDFM (pós-oclusão do manguito – hiperemia reativa).....	65
Figura 20 - Medidas VDFM (pós-oclusão do manguito – hiperemia reativa).....	65
Quadro 1- Classificação, prevalência e plano de ação para estágios da Doença Renal Crônica – NKF.....	22
Quadro 2 - Classificação Internacional das Doenças Periodontais.....	35
Quadro 3 - Características da Periodontite Crônica.....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Hemodinâmica-Valores apresentados como media e desvio padrão.....	67
Tabela 2: Bioquímica - Valores apresentados como média e desvio padrão.....	68
Tabela 3: Parâmetros Odontológicos - Valores apresentados como média e desvio padrão.....	68
Tabela 4: Função Endotelial - Valores apresentados como média e desvio padrão.....	69
Tabela 5: Exame físico - Valores apresentados como média e desvio padrão.....	69
Tabela 6: Variáveis categóricas.....	69
Tabela 7: Teste t-student .....	70

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAP -Academia Americana de Periodontologia

ARIC- *Atherosclerosis Risk in Communities*

DAC -Doença Arterial Coronariana

D-ARIC - *Dental - Atherosclerosis Risk in Communities*

DCC -Doença Cardíaca Coronariana

DCV -Doença Cardiovascular

DE -Disfunção endotelial

DM -Diabetes melitus

DP -Doença periodontal

DRC -Doença Renal Crônica

EO -Estresse oxidativo

EP -Exame periodontal

FCG -Fluido Crevicular Gengival

FE - Função Endotelial

FG -Filtração Glomerular

° -Grau

°C -Graus Celsius

HAS -Hipertensão Arterial Sistêmica

IL-1 -Interleucina 1

IL-6 - Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

IP - Índice de Placa

KDOQI - *Kidney Outcomes Quality Initiative*

LDL - Colesterol de Baixa Densidade

LP - Ligamento Periodontal

>-Maior que

≥ - Maior ou igual

® -marca registrada

MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*

MMP –Metaloproteinase da matriz

NIC -Nível de Inserção Clínica

NIEPEN -Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas e Tratamento em Nefrologia

NKF -*National Kidney Foundation*

NO -Óxido Nítrico

Nos -Enzima Óxido Nítrico Sintase

PAS s- Pressão arterial sistólica sentado

PAS d- Pressão arterial sistólica deitado

PAS p- Pressão arterial sistólica pé

PAD s- Pressão arterial distólica sentada

PAD d- Pressão arterial distólica deitado

PAD p- Pressão arterial distólica pé

PC -Periodontite Crônica

PCG -Periodontite Crônica Generalizada

PCR - Proteína C-reativa

PS - Profundidade de Sondagem

SCHIDO - Serviço de Controle de Hipertensão, Diabetes e Obesidade

SBN - Sociedade Brasileira de Nefrologia

SCA -Síndrome Coronariana Aguda

TCLE -Termo Consentimento Livre e Esclarecido

TFG- Taxa de filtração glomerular

TNF -Fator de Necrose Tumoral

TRS -Terapia Renal Substitutiva

UFJF -Universidade Federal de Juiz de Fora

VDFM -Vasodilatação Fluxo Mediada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....</b>	<b>21</b>
2.1 Doença Renal Crônica e associações de risco .....	21
2.2 Doença Periodontal .....	34
2.2.1 <i>Periodontite Crônica</i> .....	37
2.3 Doença Aterosclerótica .....	39
2.4 Doença Aterosclerótica e doença periodontal .....	45
<b>3 PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>55</b>
4.1 Calibração dos pesquisadores.....	55
4.2 Seleção dos pacientes.....	55
4.3 Exame médico.....	56
4.4 Coleta de amostras de sangue e urina.....	57
4.5 Exame periodontal.....	59
4.6 Coleta de FCG.....	62
4.7 Ecocardiograma Doppler da Artéria Braquial.....	63
4.8 Avaliação Laboratorial.....	65
4.9 Protocolo Experimental.....	66
4.10 Análise Estatística.....	66
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>71</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>79</b>
Apêndice A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	80
Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	81
Apêndice C – Ficha Clínica.....	85
Apêndice D – Ficha Médica.....	88
Apêndice E – Exames Laboratoriais.....	91

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome causada por inúmeras doenças que têm em comum a redução progressiva da filtração glomerular (FG) (DUMMER ET AL., 2007). Caracteriza-se por um estado de vasculopatia generalizada acompanhada de uma elevada mortalidade cardiovascular, principalmente ocasionada pela aterosclerose (COSTA-HONG ET AL., 2009). DRC é problema de saúde pública cuja prevalência vem aumentando em todo o mundo. Suas principais causas etiológicas são hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e glomerulopatias. A consequência clínica é a retenção de produtos de excreção do metabolismo celular e interferência com funções endócrinas e metabólicas, que implicam diversas consequências no organismo. Essa falha na homeostase renal, quando estabelecida em estágios mais avançados, é chamada de uremia e está associada com disfunção imune, que pode resultar e agravar outras patologias que tem como mecanismo deflagrador e/ou perpetuador o desequilíbrio imunológico (BASTOS ET AL., 2010). DRC ocasiona graus variáveis de inflamação, deficiência na resposta imune, desnutrição, distúrbios da homeostasia e metabólicos, dentre outros. A DRC fornece resposta inflamatória sistêmica e a identificação dos fatores de risco é necessária para dar oportunidade de uma detecção precoce e intervenção para prevenir ou retardar o estágio final da doença (FISHER ET. AL, 2008). Os fatores de risco para DRC, segundo Fisher et al.(2008), são divididos em fatores de risco tradicionais (idade maior que 60 anos, raça / etnia, HAS, DM, descontrole da glicemia, obesidade, macroalbuminúria, tabagismo, níveis elevados PCR (proteína C-reativa), níveis elevados de colesterol total, níveis elevados de colesterol de baixa densidade (LDL), doença cardiovascular) e fatores de risco não tradicionais (DP). A DP se enquadra dentro dos fatores de risco não tradicionais para DRC, afirmação centrada acerca da resposta inflamatória sistêmica da DP associada com a DRC (FISHER ET. AL, 2008).

A doença periodontal (DP) corresponde à infecção crônica causada por bactérias gram-negativas, como *Porphyromas gingivalis*, *Actinobacillus actinomicetencomitans* e *Tannerella forsythia*, que colonizam o biofilme subgingival (SEINOST ET AL., 2006). Trata-se de uma doença crônica, infecciosa e insidiosa

que promove uma resposta inflamatória sistêmica além da reação inflamatória das estruturas de apoio do dente, incluindo o ligamento periodontal, cemento e osso de suporte (BLUM ET AL., 2006). Promove destruição do aparelho de suporte dos dentes levando a perda de osso alveolar e consequente perda do dente (SEINOST ET AL., 2006). O diagnóstico periodontal é fundamental para estabelecer qual é a doença do paciente, e exames complementares, como exame radiográfico e testes de laboratório podem ser utilizados a fim de estabelecer um planejamento criterioso para gestão da patologia. As formas mais frequentes de DP são aquelas induzidas por placa (ARMITAGE, 2004). A periodontite pode ser classificada em agressiva e crônica, de acordo com o padrão de atividade inflamatória presente (ARMITAGE, 1999). Periodontite Crônica (PC) foi o termo acordado entre a maioria dos presentes, na reunião da Academia Americana de Periodontologia de 1999, a fim de renomear a Periodontite do Adulto e resolver o problema da nomenclatura idade dependente. Na PC a destruição tecidual é compatível com a quantidade de placa, é mais prevalente em adultos podendo ocorrer também em crianças e adolescentes, apresenta lenta a moderada taxa de progressão passando por períodos de rápida progressão, sendo cálculo subgingival um achado freqüente, podendo ser associada a doenças sistêmicas (ARMITAGE, 2004). A DP se inicia pela colonização de bactérias gram-negativas e anaeróbicas que se aderem às bactérias gram-positivas já existentes na placa bacteriana. A mudança nos espécimes bacterianos da placa altera a concentração hidrogênica e a tensão de oxigênio ocasionando uma reação inflamatória onde macrófagos liberam citocinas que levam a destruição dos tecidos periodontais (PAIZAN E MARTIN, 2009).

O endotélio vascular contribui para a homeostase, libera substâncias autócrinas e parácrinas com atividades pró e anticoagulantes, capazes de promover adesão e ações vasoativas (BAHIA ET AL., 2004). Corresponde ao maior órgão parácrino do corpo humano, regula permeabilidade e tônus vascular, com propriedades fibrinolíticas e crescimento de células, liberando substâncias vasoativas e tromborregulatórias. Pacientes com aterosclerose e saudáveis com fatores de risco para aterosclerose, antes da detecção de placas de ateroma, apresentam a função endotelial (FE) alterada. Portanto tem sido aceito que a disfunção endotelial (DE) é um precursor de eventos cardiovasculares (MERCANOGLU ET AL., 2004). A inflamação é crescentemente reconhecida como

componente importante da aterosclerose. O endotélio vascular é considerado importante alvo, pois a inflamação vascular afeta a FE diminuindo suas respostas a estímulos. No endotélio intacto a resposta ao estresse do cisalhamento é vasodilatação, entretanto um endotélio danificado ou em pacientes com aterosclerose a resposta é vasodilatação diminuída ou vasoconstrição (BLUM ET AL., 2006). Alterações na função do endotélio em resposta a ações mecânicas, imunológicas e químicas refletem o primeiro passo fisiopatológico para ativação da aterosclerose. No local do endotélio onde ocorre a agressão, as células inflamatórias invasivas produzem fatores pró-inflamatórios que aumentam o grau de inflamação local e sistêmico, levando a alterações associadas à perda de funções fisiológicas (MELO ET AL., 2007). A vasodilatação fluxo mediada (VDFM) da artéria braquial é um indicador da FE que pode ser obtido por meio de técnica não-invasiva pela ultrasonografia, baseia-se na modificação percentual do diâmetro da artéria braquial por hiperemia reativa (MEIRELLES ET AL., 2007). A concordância de que a aterosclerose é doença inflamatória fornece um desafio para a formulação de novas abordagens e estratégias de terapias para a doença cardiovascular aterosclerótica (HANSSON, 2008). Estudo desenvolvido por Mercanoglu et al. (2004), demonstrou que as funções do endotélio em pacientes com PC foram prejudicadas mesmo na ausência de qualquer prova ou manifestação clínica de doença aterosclerótica levando a uma possível relação causal entre PC e aterosclerose. Observou-se ainda que a recuperação da DE é possível após o tratamento periodontal (MERCANOGLU ET AL., 2004). A DP representa um processo inflamatório, no qual ocorre associação de bactérias, endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias, que podem contribuir para a aterogênese (PAIZAN E MARTIN, 2009).

Considerando que a doença cardiovascular (DCV) é um fator de risco tradicional e a DP um fator de risco não tradicional para DRC e que a DP é fator de risco para DCV, observa-se que melhor condição periodontal fornece maior eficiência na FE (Tonetti et al 2007) e conseqüentemente na função cardiovascular. Portanto, com a melhora da função cardiovascular ocorre a redução da DCV (doença aterosclerótica) como fator de risco para DRC promovendo melhores condições de saúde aos pacientes renais crônicos e diminuindo a morbimortalidade desses, visto que a principal causa de óbito em DRC é DCV e a segunda maior causa é por processos inflamatórios. Dessa

forma, temos a hipótese de que portadores de DRC apresentam uma DP e uma DE mais graves.

Mediante ao apresentando, torna-se importante realizar um estudo transversal da associação da função endotelial em pacientes com PC e DRC em fase pré-dialítica; verificando fator de risco tradicional (DCV) e fator de risco não tradicional (DP) para DRC, correlacionando o risco de PC para DCV e para DRC e ainda o risco de DCV para DRC.

## **2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

### **2.1 Doença renal crônica e associações**

No entendimento de Levey et al. (2003) a DRC é um problema mundial de saúde, pois incidência e prevalência dessa doença estão em constante acréscimo. Dessa forma, os autores publicaram artigo para apresentar a definição e classificação do sistema de estágios da DRC, definindo estratégias para diagnóstico precoce e prevenção de desfechos adversos através de plano de tratamento iniciado em estágios iniciais. As diretrizes traçadas pela National Kidney Foundation (NKF) são: 1-definir a DRC e classificar seus estágios independentemente da doença de base, 2-utilizar medições laboratoriais para avaliar clinicamente e definir plano de tratamento a patologia, 3-associar o nível da função renal com complicações, 4-estratificar o risco da perda da função renal com complicações e desenvolvimento de DCV. No que tange a definição em estágios a TFG (Taxa de filtração glomerular) é utilizada para delimitá-los, conforme descrito no Quadro 1. Avaliação da doença e delimitação de estratégia de tratamento baseia-se em avaliação de marcadores laboratoriais, história médica, exame físico e a cada paciente é traçado um plano de ação conforme o estágio da doença, encaminhando o indivíduo a um Nefrologista após diagnóstico do médico Generalista. As estimativas da TFG consistem dos melhores índices globais do nível da função renal, podendo ser formulada através da equação do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), associando o nível da função do rim com possíveis complicações. Outro item essencial consiste da avaliação da proteinúria, que é a excreção aumentada de proteína (albumina) na urina, pois pessoas saudáveis excretam quantidades bastante reduzidas de proteína na urina. Portanto, essas diretrizes são fundamentais para traçar um tratamento criterioso, diferenciado e adequado a cada estágio da DRC reduzindo a progressão das complicações.

Estágio	Descrição	TFG, mL/min / 1.73 m <sup>2</sup>	Prevalência	Ações
— —	Em maior risco	≥60 (com fatores de risco)	—	Redução do risco
1	Dano renal com TFG normal ou aumentada	≥90	5 900 000 (3.3)	Diagnóstico e tratamento; tratamento de comorbidades; retardando a progressão; Redução do risco de DCV
2	Danos nos rins, com leve diminuição da TFG	60–89	5 300 000 (3.0)	estimar a progressão
3	TFG moderadamente diminuída	30–59	7 600 000 (4.3)	Avaliação e tratamento de complicações
4	TFG gravemente diminuída	15–29	400 000 (0.2)	Preparação para a terapia de substituição renal
5	insuficiência renal	15 (ou diálise)	300 000 (0.1)	Substituição renal (se houver uremia)

Quadro 1: Classificação, prevalência e plano de ação para estágios da doença renal crônica (NKF) (Levey et al., 2003)

Para Kshiragar et al. (2005) a doença aterosclerótica e a DRC compartilham alguns fatores de risco, incluindo inflamação e várias infecções agudas e crônicas conhecidas por incitar uma resposta inflamatória no rim. Dessa forma, os autores postularam que a DP pode estar associada a DRC e examinaram essa associação em uma amostra do componente dental do estudo Atherosclerosis Risk in Communities (D-ARIC). O ARIC corresponde a um estudo prospectivo, com base comunitária, das causas pré-clínicas e clínicas e história natural da doença aterosclerótica. Selecionou-se os participantes através de amostragem probabilística de indivíduos elegíveis entre 45 e 64 anos de quatro comunidades dos Estados Unidos. A D-ARIC corresponde a um subgrupo de coorte da ARIC e consistiu de um exame periodontal completo contando com mensuração da PS (profundidade de sondagem) e NIC (nível de inserção clínica) em seis sítios por dente, IP (índice de

placa), coleta de FCG (fluido crevicular gengival). O exame periodontal foi realizado por higienistas calibrados e classificou a DP em níveis de gravidade de acordo com a PS (1-Grave: 2 ou mais interproximais com  $PS \geq 5\text{mm}$ , 2-Inicial: 2 ou mais sítios com  $PS \geq 4\text{mm}$ , 3-Sadios/Gengivite: indivíduos que não se incluem nos critérios anteriores). A TFG foi obtida pela fórmula abreviada MDRD. O exame periodontal foi realizado em indivíduos selecionados após triagem odontológica prévia. Os resultados da distribuição de DP explicitaram que 42% eram sadios/gengivite, 41% portavam periodontite inicial e 17% periodontite severa. Para DRC apurou-se que 72% tinham função renal normal, 26% TFG de 90 a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e 2% TFG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Os pacientes com DP tiveram maior prevalência de fatores de risco para DRC e DCV quando comparados aos não portadores de DP. A TFG não variou de forma consistente com o nível de DP. Após aplicação de modelo de regressão logística indicou-se que ocorreu aumento da probabilidade de redução de TFG em indivíduos com DP quando comparados aos sadios. Sugere-se associação de DP com DRC.

No entendimento de Kadiroglu et al. (2006) a resposta imunológica fica diminuída em portadores de DRC em hemodiálise e os pacientes submetidos a essa terapia renal substitutiva (TRS) apresentam aumento do risco de inflamação. A periodontite é uma inflamação que não somente destrói os tecidos periodontais como também ocasiona aumento na inflamação sistêmica. Evidências recentes sugerem elevação dos níveis de PCR em indivíduos com DP em fase de hemodiálise. Dessa forma, os autores objetivaram avaliar a associação entre os níveis de PCR e a condição periodontal em pacientes hemodialíticos. Foram avaliados 21 pacientes com PCR elevada (grupo 1) e 20 com níveis normais de PCR (grupo 2). Amostras de sangue foram coletadas e enviadas para análise laboratorial. A periodontite foi avaliada através de exame periodontal que mensurou PS, IP, sangramento a sondagem em seis sítios por dente com auxílio de uma sonda periodontal manual. O tratamento periodontal foi realizado por um único profissional, um dia após a sessão de hemodiálise, com uso de curetas e aparelho de ultrassom. Os pacientes receberam instruções de higiene oral antes do tratamento periodontal. Os parâmetros periodontais e inflamatórios foram coletados na data base e repetidos 4-6 semanas após o tratamento periodontal no grupo 1. Após a terapia periodontal houve decréscimo significativo nos níveis de PCR no grupo 1. Portanto,

periodontite é uma importante e oculta fonte de inflamação crônica e eleva os níveis de PCR em pacientes hemodialíticos, podendo causar hiporeatividade a terapia de hemodiálise.

Para Dummer et al. (2007), a DRC é uma síndrome causada por inúmeras doenças que têm em comum a redução progressiva da FG. Apresenta proporções epidêmicas culminando num problema de saúde pública, visto que a incidência cresce 8% ao ano e estima-se que cerca 1, 2 milhões de brasileiros sejam portadores de DRC. A maior causa de mortalidade em pacientes com DRC são eventos de origem cardiovascular. A aterosclerose é uma condição presente na maioria dos pacientes e pode se associar a gênese da doença renal. A inflamação é presença relevante em pacientes com DRC e evidências a sugerem como crucial para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose. Níveis elevados de marcadores inflamatórios como PCR, IL-6 e fibrinogênio são achados freqüentes em pacientes com DRC, apresentando, assim, correlação direta com inflamação e maior mortalidade por doença arterial coronariana. A desnutrição é altamente prevalente em pacientes renais e correlaciona-se a perda da função renal sendo um preditor de morbimortalidade nessa população, podendo decorrer de aporte nutricional inadequado ou de inflamação e suas comorbidades. A associação entre inflamação, desnutrição e aterosclerose compõe a síndrome MIA (má nutrição, inflamação e aterosclerose), a qual é comum em urêmicos e relaciona-se diretamente com gênese de DCV. O EO (estresse oxidativo) é considerado importante fator associado à inflamação, DE, aterogênese e DCV em pacientes com DRC, pois com a progressão da insuficiência renal e retenção de toxinas urêmicas o LDL é oxidado sendo capturado por macrófagos na camada íntima do endotélio culminando na formação de células espumosas iniciando a formação da placa aterosclerótica. A DE constitui uma das primeiras alterações do processo de aterosclerose e é caracterizada pela redução na síntese, liberação e atividade de NO (óxido nítrico), que atua inibindo componentes do processo aterogênico. Pacientes urêmicos apresentam DE. Dessa forma, a DRC é considerada um fator de risco cardiovascular e a DCV contribui fortemente para elevada morbi-mortalidade de pacientes renais crônicos.

Segundo Sesso et al. (2008), no Brasil, desde 1999, a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) tem coletado anualmente informações sobre pacientes em

diálise. Esses dados são fundamentais para o conhecimento da realidade do tratamento dialítico e identificação dos problemas no provimento da terapêutica. Constatou-se a existência de aproximadamente 87.000 brasileiros em hemodiálise ou diálise peritoneal e o número de pacientes em tratamento dialítico tem crescido anualmente. Em relação ao diagnóstico de base, a maior porcentagem relaciona-se à HAS. Os índices epidemiológicos em pacientes pré-dialíticos são menos conhecidos, mas os autores estimaram que há cerca de 1,96 milhão (ou 1,87%) de brasileiros adultos com FG menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, ou seja, estágios 3A, 3B, 4 e 5 da DRC. Esse inquérito anual oferece informações importantes para o contínuo aprimoramento da assistência ao paciente com DRC possibilitando diminuir a morbidade e aumentar sobrevida e qualidade de vida.

Fisher et al. (2008) realizaram um estudo com finalidade de investigar a função da DP e outros fatores de risco não-tradicionais para DRC. Identificou-se 12 947 pacientes com idade superior a 18 anos que foram avaliados através de um questionário, achados clínicos e laboratoriais. O principal fator investigado foi a DP, ajustado a outros fatores de risco tradicionais e não tradicionais, baseando-se no exame clínico e categorizando o paciente como não portador de DP, portador de DP e edêntulo. A razão para considerar DP como um fator de risco não tradicional para DRC é centrada acerca de sua forte apresentação de resposta inflamatória extrapolando de uma simples resposta local a uma pesada resposta sistêmica. O estudo detectou que adultos com DP e edêntulos, após ajustados simultaneamente para outros fatores de risco, foram aproximadamente duas vezes mais suscetíveis para desenvolver DRC. Os resultados suportam a conclusão de DP e edentulismo são potenciais fatores de risco não tradicionais independentemente associados para DRC. Identificação de fatores de risco é necessária para possibilitar detecção precoce e intervenção como forma de prevenir ou retardar a chegada ao estágio final de DRC.

De acordo com Costa-Hong et al. (2009), a DRC caracteriza-se por um estado de vasculopatia generalizada acompanhada de uma elevada mortalidade cardiovascular, principalmente ocasionada pela aterosclerose. Em estudo realizado com 22 pacientes com DRC, não diabéticos, não fumantes, sem DCV e em fase hemodialítica e 22 indivíduos controles saudáveis, avaliou-se a relação entre o EO e a FE em pacientes com DRC avançada (estágio 5) sem DCV. Os testes da FE

foram realizados com os indivíduos em jejum de 8 horas, em repouso e posicionados em decúbito horizontal, com monitorização eletrocardiográfica e da pressão arterial. A artéria braquial foi acessada na prega acima do cotovelo e o seu diâmetro foi mensurado por aparelho de ultra-sonografia equipado com transdutor linear de alta resolução e acoplado a um computador programado para gravar e analisar os dados. Obtiveram-se os dados em condição basal, após hiperemia reativa e após spray de nitroglicerina. Mostrou-se que a VDFM (vasodilatação fluxo mediada) é comprometida em pacientes com DRC sem doença aterosclerótica e o EO foi significativamente mais elevado que nos controles. Verificou-se que a idade foi o único preditor da DE nos pacientes, pois VDFM foi reduzida em proporção a idade. Os resultados sugerem que o EO e a DE podem estar envolvidos na susceptibilidade exagerada da DRC às complicações cardiovasculares.

Um estudo realizado por Bastos et al. (2009) visou estimar a prevalência de DRC nos estágios 3,4 e 5 em um segmento de população adulta submetida a exame laboratorial por causas diversas em um laboratório da rede particular da cidade de Juiz de Fora, MG, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005. Também foi analisada a prevalência de DRC distribuída por sexo, faixa etária, estágio e alterações de creatinina. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos, registros adequados de identificação de sexo, data de nascimento, data da realização do exame e dosagem de creatinina sérica. Procedeu-se ao cálculo da FG com base na equação do estudo MDRD na sua versão simplificada seguindo os critérios do K/DOQI para diagnóstico e classificação de DRC. A amostra para este estudo constituiu-se de 24 248 indivíduos, sendo 59,6% do sexo feminino e 40,4% do sexo masculino. A prevalência de DRC encontrada nos estágios 3, 4 e 5 foi de 9,6%, sendo distribuídos da seguinte forma: 93,6% no estágio 3, 3,9% no 4 e 2,6% no 5. A chance de DRC apresentou-se significativamente maior no sexo feminino, sendo de 12,2%, e no masculino de 5,8%. Em relação à idade, 3,7% dos indivíduos estavam abaixo dos 60 anos e 25,2% acima dessa idade. Portanto, conhecer a prevalência da DRC é questão desafiadora e necessária para permitir elaboração de estratégias de novas propostas para otimizar a detecção de casos da doença e sugerir a inclusão do cálculo da FG como dado complementar as dosagens de creatinina sérica fornecida pelos laboratórios, permitindo a visualização imediata da

função renal estimulando uma conduta adequada para diagnóstico e tratamento precoce.

Estudo piloto realizado por Bastos et al.(2009), avaliou a ocorrência de PC em pacientes com DRC em fase pré-dialítica. Os autores realizaram coorte transversal com 30 pacientes portadores de PC, com ou sem DRC pré-dialítica. Os indivíduos foram divididos em três grupos: grupo 1 com 6 pacientes sem DRC, grupo 2 com 19 pacientes com DRC e PC localizada, e grupo 3 com 5 pacientes com DRC e PC generalizada. Excluiu-se pacientes tabagistas, em uso de antibióticos nos últimos três meses, em uso de anti-inflamatórios não esteroidais, grávidas, portadores de vírus HIV e outras infecções com quadro de febre de origem indeterminada, diabéticos não compensados, tratados de periodontite nos últimos seis meses e com menos de 14 dentes. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O diagnóstico da DRC baseou-se na proposta da KDOQI. Avaliou-se resposta inflamatória através de dosagem sérica da PCR (proteína C-reativa). Exame periodontal realizado por um único examinador calibrado avaliou os parâmetros PS, NIC, IP e índice gengival em seis sítios de cada dente. Classificou-se em generalizada a PC em mais de 30 % e localizada menos de 30% de dentes acometidos. Removeu-se cálculo subgengival e biofilme da parte mais apical do sítio inflamado e esse material foi processado e utilizado como molde em reações de cadeia da polimerase. Concluíram que bactérias gram-negativas são frequentemente encontradas na PC e se associam a resposta inflamatória sistêmica mais acentuada nos pacientes com PC generalizada e DRC pré-dialítica e que, portanto, os pacientes com DRC deveriam ser regularmente avaliados para PC e quando se estabelecer um diagnóstico essa patologia necessita ser criteriosamente tratada.

Bastos et al. (2010), relataram que os rins são órgãos fundamentais para manutenção da homeostase do corpo humano e que uma diminuição progressiva na função renal acarreta em comprometimento em todos os outros órgãos. No Brasil e no mundo a DRC constitui-se como um problema de saúde pública, pois as taxas de prevalência e incidência estão em aumento, o prognóstico é ruim e o tratamento é oneroso. A SBN (Sociedade Brasileira de Nefrologia) referenda a definição de DRC proposta pela NKF. Assim, definiu-se DRC pela lesão do parênquima renal e/ou pela diminuição funcional renal presentes por um período igual ou superior a três meses.

A FG corresponde à melhor medida para determinar funcionamento renal em indivíduos normais ou pacientes com DRC, na prática clínica é usualmente mensurada pela dosagem de creatinina sérica ou depuração de creatinina pelo rim. Determinados grupos de pacientes possuem suscetibilidade aumentada para DRC (grupos de risco) como os hipertensos, idosos, pacientes com DCV, familiares de portadores de DRC e pacientes em uso de medicamentos nefrotóxicos. Pode-se diagnosticar DRC sem conhecer sua causa através de marcadores de lesão renal, como a proteinúria, que é a excreção aumentada de proteína pela urina. Entretanto, o tratamento da DRC engloba conhecimentos da doença de base, estágio da doença, velocidade da diminuição de FG, identificação de complicações e comorbidades. O diagnóstico e o tratamento da DRC são a forma mais adequada de prevenir a progressão rumo a uma perda irreversível da função renal.

Estudo prospectivo exploratório foi realizado por Graziani et. al. (2010) para avaliar os efeitos do tratamento periodontal não cirúrgico em indivíduos portadores de periodontite crônica generalizada (PCG) sem doenças sistêmicas, sobre a função renal. Os autores selecionaram vinte indivíduos, sistemicamente saudáveis e com PCG, que procuraram tratamento periodontal na Unidade de Odontologia no Hospital da Universidade de Pisa-Itália. Foram excluídos aqueles que tinham idade inferior a 35 ou superior a 70 anos, grávidas, lactantes, mulheres em uso de contraceptivos orais, portadores de doenças sistêmicas (DCV, DRC, doenças hepáticas), em tratamentos farmacológicos nos últimos três meses e submetidos a tratamento periodontal nos últimos seis meses. Procedeu-se com exame periodontal completo, na linha base, 90 e 180 dias após terapia periodontal, incluindo PS em seis sítios por dente, IP (índice de placa), sangramento a sondagem, todos os exames devidamente realizados por um periodontista calibrado. Considerou-se PCG aqueles pacientes com PS  $\geq$  5 mm em pelo menos 30% do total de sítios. Realizou-se também exame radiográfico panorâmico. Amostras de soro foram coletadas no período basal, 1, 7, 30, 90 e 180 dias após o tratamento periodontal. Avaliaram os níveis de cistatina C, creatinina e uréia, que são marcadores da função renal. Dessa forma, função renal foi avaliada através dos níveis de cistatina C e da equação MDRD. Foram mensurados também marcadores séricos de inflamação sistêmica como PCR, dímero-D, amilóide sérica A e fibrinogênio. Em geral, os indivíduos apresentaram melhoras estatisticamente significantes de todos os parâmetros

periodontais. O nível de cistatina C diminuiu significativamente do início ao fim do estudo, por outro lado MDRD não teve variações significativas. Os marcadores inflamatórios tiveram normalidade de valores após 30 dias do tratamento periodontal. Os pesquisadores concluíram que TFG, avaliada pelos níveis de cistatina C, pode sofrer influência positiva pelo tratamento periodontal.

Fisher et. al (2010), realizaram uma revisão com a finalidade de discutir acerca do papel da DP como marcador de risco da DAC e DRC. Número superior a 500 mil americanos morrem a cada ano de DAC, 26 milhões sofrem de DRC e uma grande parte da população apresenta DP. A DP contribui para um fardo considerável de inflamação crônica sistêmica e, esse fato, pode exercer papel de influência na DAC e DRC. Portanto, os autores procederam revisando estudos que correlacionaram o papel da DP na patogênese das DAC e DRC. Observaram que DP contribui para a carga inflamatória crônica acumulada através da disseminação sistêmica de mediadores, como PCR, produzidos durante a resposta imuno-inflamatória nos tecidos locais. Notaram uma associação bidirecional entre a DRC e DP, situando que a uremia pode contribuir para aumento de inflamação gengival assim como a carga inflamatória sistêmica proporcionada pela DP pode contribuir para lesão endotelial e aterogênese, aumentando risco para DAC e também de DRC. Sugere-se limitação para afirmar o papel causal da DP na patogênese de DAC e DRC devido ao desenho transversal da maioria dos estudos encontrados e da presença de fatores de confusão como tabagismo, diabetes, hipertensão e obesidade. No entanto, ressalta-se a necessidade da adição de um auto-cuidado de saúde bucal pelos pacientes e inclusão de encaminhamento para avaliação e terapia periodontal como parte dos cuidados médicos, com finalidade de melhorar saúde bucal e reduzir risco de DAC e DRC.

Stinghen et al. (2010), realizaram um estudo de revisão com finalidade de discutir os mecanismos do sistema imunológico envolvidos no curso da aterosclerose e na miocardiopatia em pacientes com DRC. Nos estágios iniciais da DRC observam-se níveis elevados de mediadores inflamatórios e sinais de atividade do sistema imunológico, o que pode aumentar com a progressão da doença. O estado inflamatório crônico pode gerar várias complicações como a degeneração vascular, fibrose miocárdica, culminando na aceleração da aterosclerose, calcificação vascular e desenvolvimento de disfunção cardiovascular. A presença de

inflamação sistêmica é importante preditor de prognóstico ruim em pacientes com DRC. A interação entre doença renal e sistema cardiovascular parece ser mediada pelo sistema imune, que reconhece o estado de uremia como agressão contínua para células e tecidos, pois as substâncias urêmicas apresentam efeito pró-inflamatório. O processo aterosclerótico é iniciado e perpetuado através da interação das células do sistema imune com as células da parede do vaso, assim a resposta inflamatória contribui para o crescimento e expansão da lesão aterosclerótica, podendo levar a desestabilização da placa resultando em complicações trombóticas associadas com relevante morbimortalidade. O sistema cardiovascular é um dos alvos mais importantes da ativação inflamatória elevando risco cardiovascular, fazendo de biomarcadores inflamatórios importantes objetos de análise no manejo clínico de pacientes com DRC. Dessa forma, para reduzir a mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC pode-se utilizar manipulação farmacológica como estratégia para conter a inflamação e moduladores da resposta imune. Estudos em andamento podem gerar mudanças na prática clínica de redução de mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC.

Estudo intervencionista foi desenvolvido por Artese et al. (2010) para investigar como pacientes com DRC em pré-diálise e periodontite respondem a tratamento periodontal não-cirúrgico. A DRC é uma condição debilitante sistêmica e os autores hipotetizaram que esses responderiam mal ao tratamento periodontal devido a comprometimento imunológico. A população do estudo contou com 21 pacientes com DRC pré-dialítica (grupo 1) e 19 indivíduos sem DRC (grupo 2). Para definir os grupos foi utilizada a TFG, de acordo com o estágio da DRC proposta pela NKF e a TFG foi calculada pelo Cockcroft e equação Gault. Definiu-se como portador de PC paciente com pelo menos quatro locais em três diferente dentes com PS  $\geq$  4 mm e sangramento à sondagem. Foram ainda critérios de inclusão, idade entre 35-76 anos e número mínimo de 15 dentes. O exame periodontal foi conduzido por um único examinador devidamente calibrado que registrou a PS, presença de supuração, sangramento à sondagem, número de dentes, IP, NIC e presença de cálculo. Os critérios de exclusão foram HIV-positivo, gravidez, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, necessidade de profilaxia antibiótica e uso de antibióticos nos últimos 6 meses. Os dois grupos receberam tratamento periodontal não-cirúrgico consistindo de instruções de higiene oral, raspagem com instrumentos

manuais por sextante a cada visita. Os parâmetros periodontais, TFG e dados de creatinina no soro foram avaliadas no início (antes do tratamento periodontal) e 3 meses após a terapia. Os resultados mostraram que ambos os grupos apresentaram melhora significativa dos parâmetros periodontais e impacto significativo na melhora da TFG pós-tratamento periodontal. Sugerem-se estudos longitudinais com maior tamanho da amostra e períodos mais longos.

Ioannidou et al. (2011), baseados em evidências anteriores formularam a hipótese de que a infecção periodontal pode afetar o status inflamatório sistêmico, mensurado através dos níveis de PCR medidos no soro. A população do estudo foi fornecida pelo NHAMES III (1988-1994), que corresponde a um levantamento periódico realizado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças que fornece estimativas de saúde da população americana. O exame periodontal foi realizado em dois sítios por dente em dois quadrantes escolhidos aleatoriamente, com exclusão dos terceiros molares. Os critérios para definição de periodontite seguiram as proposições da AAP, considerando periodontite generalizada pacientes com mais de 30% dos sítios com PS  $\geq$  5mm. Foram usados como grupo de referência aqueles indivíduos com periodontite localizada, contando com 0-30% dos sítios com PS  $\geq$  5mm. A TFG foi calculada com base nos níveis de cistatina C e albuminúria. Foram selecionados 2155 indivíduos que preencheram os critérios de inclusão para DRC, adicionando-se, ainda, 148 indivíduos desdentados com DRC resultando em uma população de estudo de 2303 pacientes. Entre os dentados 427 (12,3%) foram diagnosticados com periodontite. A maioria dos casos de DRC com adição de periodontite revelaram uma TFG reduzida e albuminúria. Entre os portadores de periodontite 41,8% apresentaram níveis séricos elevados de PCR quando comparados aos outros grupos. Observou-se uma forte associação independente entre grau de periodontite e níveis séricos elevados de PCR quando periodontite foi usada em um modelo como variável independente.

No entendimento de Bastos et al. (2011), a DRC é uma doença frequentemente assintomática nos seus estágios iniciais, fazendo-se necessário o diagnóstico precoce, o que permite intervenções visando reduzir índices de mortalidade. Os autores afirmam a notória interrelação entre a DRC e DCV, onde uma favorece o desenvolvimento e complicação da outra. A microalbuminúria e a macroalbuminúria são associadas a eventos cardiovasculares. Desde outrora é

evidente a relação de maior probabilidade de morte cardiovascular em pacientes DRC em TRS (terapia renal substitutiva), mas essa associação pode ser observada aos portadores de DRC em estágios pré-dialíticos. Atualmente, aceita-se que níveis aumentados de albuminúria e diminuídos de FG são fatores de risco independentes dos chamados fatores “tradicionais” para mortalidade por DCV. A estimativa da FG a partir da creatinina plasmática e a determinação da quantidade de albumina excretada na urina são testes simples, disponíveis e de relevância clínica alta, sendo a realização dos mesmos de suma importância no diagnóstico precoce e no prognóstico da DRC. Portanto, os pacientes de risco aumentado para DRC (idosos, hipertensos, diabéticos, familiares de pacientes com DRC em TRS, portadores de DCV) devem ser submetidos a estes testes regularmente.

Segundo Bastos et. al. (2011), a infecção é uma complicação freqüente em pacientes com DRC e constitui a segunda principal causa de morte em pacientes submetidos à TRS no Brasil e aumento da suscetibilidade desses pacientes a infecções centra-se no grau de imunocomprometimento relacionado à uremia. A PC é uma doença infecciosa que induz a inflamação e degradação dos tecidos periodontais como também proporcionam associação para inflamação sistêmica. Os autores realizaram um estudo em pacientes com PC para avaliar a gravidade da doença e os principais patógenos periodontais identificados em pacientes com DRC quando comparados a indivíduos sem doenças sistêmicas. Foram selecionados dezenove pacientes com PC sem doença sistêmica, 25 com PC e DRC na fase pré-dialítica e 22 com PC e DRC em TRS. Realizou-se exame periodontal completo através de medição da PS com uso de sonda manual, índice de sangramento e IP, onde o caráter de cronicidade da periodontite foi determinada para indivíduos com PS  $\geq$  5 mm. A identificação de microrganismos na placa foi realizada pela técnica de reação da polimerase em cadeia, após coleta de placa, com auxílio de curetas manuais, na região apical de bolsas periodontais com medida  $\geq$  5mm. A reação da polimerase em cadeia foi realizada utilizando primers específicos para *Candida albicans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermédia*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. A definição e estagiamento da DRC foram baseados nos critérios propostos pelo K-DOQI da NKF e a TFG foi estimada pela equação da MDRD. *Candida albicans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella*

*forsythia*, *Treponema denticola* foram relacionados em pacientes em TRS e pré-dialise do que no grupo PC sem doenças sistêmicas, sugerindo, dessa forma, uma maior gravidade da PC em pacientes com DRC.

Vilela et al. (2011) realizaram um ensaio clínico de intervenção, randomizado e controlado objetivando determinar o impacto do tratamento periodontal sobre os níveis séricos de prohepcidina, marcadores inflamatórios sistêmicos e suas correlações em pacientes com PC e DRC. Foram selecionados 56 pacientes distribuídos em dois grupos: 36 com PC e DRC em estágios 3 a 5 (pré-dialítico) e 20 com PC sem doenças sistêmicas. A taxa de FG foi estimada a partir da creatinina sérica utilizando uma equação do estudo MDRD. Os critérios para determinar diagnóstico e fase da DRC foram determinados de acordo com as propostas da NKF. Os critérios de inclusão foram idade superior a 18 anos, mínimo de 20 dentes naturais e sem lesões periapicais, que não receberam tratamento periodontal, antimicrobiano, anti-inflamatório nos últimos 6 meses e não uso de drogas imunossupressoras ou esteroides, PS > 5 mm em pelo menos dois sítios. Foram excluídos casos de gravidez, aleitamento materno, tabagismo ou história de tabagismo nos últimos 10 anos. Os pacientes selecionados passaram por exame médico e periodontal completos, radiografias periapicais e coleta de amostras de sangue. O exame periodontal, realizado com uso de sonda milimetrada, mensurou a PS em seis sítios por dente, IP, IG, sangramento à sondagem, e foi efetuado na data base e três meses após a terapia periodontal não-cirúrgica. Ao concluir o tratamento periodontal os pacientes foram monitorados após 15, 30, 60 e 90 dias e em cada visita eram fornecidas instruções de higiene oral e profilaxia supragengival. As amostras de sangue foram coletadas na linha base e três meses após a terapia, e foram dosados IL-6, PCR-ultra-sensível e prohepcidina. No início do estudo a PC foi mais grave em pacientes portadores de DRC quando comparados com o controle, havendo níveis mais elevados de IL-6 e PCR-us, e PS > 5mm em maior número de sítios. Três meses após o tratamento periodontal houve redução significativa nos níveis de marcadores inflamatórios e melhora nos parâmetros periodontais. Sugere-se que a PC é mais grave em pacientes com DRC e que induz uma resposta inflamatória sistêmica. A terapia periodontal bem sucedida reduz a carga inflamatória sistêmica e diminui os níveis de prohepcidina, indicando a importância dessa durante o curso da DRC.

## **2.2 Doença periodontal**

Conforme descrito por Armitage (1999) os membros da Academia Americana de Periodontologia (AAP) reuniram-se com a finalidade de formular uma nova Classificação Internacional de Doenças Periodontais para corrigir consideráveis falhas apresentadas nas classificações anteriores como: critérios de classificação sem clareza, ausência de componente relacionado à doença gengival, ênfase inadequada em idade e taxas de progressão. De acordo com a AAP, as DP inflamatórias são classificadas em gengivite e periodontite, a distinção entre essas é o grau de destruição tecidual, ou seja, na segunda ocorre a destruição dos tecidos de sustentação do dente, o que confere maior gravidade. Além disso, a periodontite pode ser classificada em agressiva (PA) e crônica, de acordo com o padrão de atividade inflamatória presente. Foi estabelecida, dessa forma, uma classificação representativa do consenso de um grupo de peritos internacionais, abaixo citada no Quadro 2.

I. Periodontite Crônica	VI. Periodontite associada com lesões endodôntica
A. Localizada	A. Lesões combinadas periodontal-endodôntica
B. Generalizada	VII. Deformidades adquiridas ou de desenvolvimento
II. Periodontite agressiva	A. Fatores localizados relacionados ao dente que modificam ou predisõem
A. Localizada	a doenças gengivais e periodontite induzida por placa
B. Generalizada	1. Fatores anatômicos dentários
III. Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas	2. Restaurações dentais/aparelhos
A. Associação com desordens hematológicas	3. Fratura radicular
1. Neutropenia adquirida	4. Reabsorção radicular cervical e lágrimas de cimento
2. Leucemias	B. Deformidades mucogengivais e condições ao redor do dente
3. Outras	1. Recessão gengival/tecidos moles
B. Associada com desordens genéticas	a. Superfície vestibular ou lingual
1. Neutropenia	b. interproximal (papilar)
2 Síndrome de down	2. Falta de gengiva queratinizada
3. Síndromes de deficiência na adesão leucocitária	3. Diminuição da profundidade do vestíbulo
4. Síndrome Papillon-Lefèvre	4. Freio aberrante/posição muscular
5. Síndrome Chediak-Higashi	5. Excesso gengival
6. Síndrome Histiocitose	a. pseudobolsa
7. Doença de acúmulo de glicogênio	b. Margem gengival inconsistente
8. Agranulocitose genética infantil	c. excesso gengival
9. Síndrome Cohen	d. aumento gengival
10. Síndrome Ehlers-Danlos syndrome (Tipos IV e VIII)	e. Coloração anormal
11. Hipofosfatase	C. Deformidades mucogengivais e condições em rebordo edêntulo
12. Outras	1. Deficiência de crista vertical e/ou horizontal
C. Não especificados	2. Falta de gengiva/tecido queratinizado
IV. Doenças periodontais necrosantes	3. Gengival/alargamento dos tecidos moles
A. Gengivite ulcerativa necrosante (GUN)	4. Freio aberrante/posição muscular
B. Periodontite ulcerativa necrosante (PUN)	5. Diminuição da profundidade do vestíbulo
V. Abscessos do Periodonto	6. Cor anormal
A. Abscesso gengival	D. Trauma oclusal
B. Abscesso periodontal	1. Trauma oclusal secundário
C. Abscesso pericoronário	2. Trauma oclusal secundário

Quadro 2-Classificação Internacional das Periodontites

No entendimento de Armitage (2004) o diagnóstico periodontal é fundamental para estabelecer qual é a doença do paciente, e baseia-se em informações obtidas através das histórias médica e odontológica, além de criterioso exame periodontal. Exames complementares, como exame radiográfico e testes de laboratório podem ser utilizados a fim de estabelecer um planejamento criterioso para gestão da patologia. As formas mais freqüentes de DP são aquelas induzidas por placa, onde a gravidade é designada clinicamente em um sistema de três níveis: 1-leve, 2-moderada, 3-severa, baseados na profundidade de sondagem (PS) do sulco gengival. PS corresponde à medida da margem gengival à base do sulco gengival. A doença leve refere-se a uma PS de 1-2 mm, a moderada de 3 mm e a severa maior que 5 mm. Um exame periodontal de rotina deve contar com a sondagem de seis sítios por dente (três pontos vestibulares e três pontos linguais).

Para Velden (2005) o diagnóstico corresponde ao ato de identificação de uma doença através de seus sinais e sintomas. A classificação da doença caracteriza-se como a distribuição em grupo que reúnam determinadas características. A DP é diagnosticada e classificada de acordo com a perda de suporte ósseo alveolar, a perda de inserção conjuntiva e presença de bolsas periodontais inflamadas. Entretanto, leva-se em consideração um grupo de fatores para formular o diagnóstico e a classificação dessa doença. A classificação atua como facilitador de comunicação entre os profissionais e sempre está em meio a controvérsias. Portanto, a DP deve ser considerada uma síndrome de etiologia complexa e sua classificação deve ser centrada no conjunto definido de sinais e sintomas dos pacientes do grupo que os compartilham.

Para Seinost et al. (2006) a DP é uma infecção crônica comum causada por bactérias gram-negativas, como *Porphyromas gingivalis*, *Actinobacillus actinomicetencomitans* e *Tannerella forsythia* que colonizam o biofilme subgengival. Na periodontite grave, infecção e inflamação gengival destroem o aparelho de suporte dos dentes levando a perda de osso alveolar e perda do dente.

Segundo Blum et al. (2006) a periodontite é uma reação inflamatória das estruturas de apoio do dente, incluindo o ligamento periodontal (LP), cemento e osso de suporte, à invasão de bactérias gram-negativas anaeróbias. Trata-se de uma doença crônica, infecciosa e insidiosa que promove uma resposta inflamatória sistêmica.

Como descrito por Paizan e Martin (2009) a DP se inicia pela colonização de bactérias gram-negativas e anaeróbicas que se aderem as bactérias gram-positivas já existentes na placa bacteriana. Essa mudança nos espécimes bacterianos da placa altera a concentração hidrogênionica e a tensão de oxigênio ocasionando uma reação inflamatória onde macrófagos liberam citocinas que levam a destruição dos tecidos periodontais. Essa patologia acomete tecido ósseo e LP e é definida pela presença de sangramento, edema, aumento de fluido crevicular gengival, que são os resultados das respostas inflamatória e imunológica. Estima-se que em todo o mundo há cerca de 100 milhões de indivíduos portadores de doença periodontal. A prevalência e a gravidade da doença aumentam com a idade e aos 45 anos, cerca de 97 a 100% dos indivíduos, apresentam alguma forma de DP.

### **2.2.1 Periodontite crônica**

Armitage (2004) relatou que o termo outrora utilizado “Periodontite do Adulto” criava um dilema diagnóstico para os cirurgiões dentistas. Dados epidemiológicos e clínicos denotam que essa forma de doença é comumente diagnosticada não somente em adultos, ocorrendo também em adolescentes. A natureza idade-dependente atrelada à nomenclatura criava problemas. O uso do termo “Periodontite Crônica” (PC) foi passível de críticas por alguns participantes da Reunião da AAP em 1999 por interpretarem crônica como “não-curável”. No entanto, PC foi o termo acordado entre a maioria dos presentes, desde que não julgaram que se referia a doença sem resposta ao tratamento. As características da PC estão dispostas no Quadro 3.

- \*Mais prevalente em adultos, mas pode ocorrer em crianças e adolescentes
- \*Destruição tecidual compatível com a quantidade de placa
- \*Cálculo subgingival é um achado frequente
- \*Associada a uma microbiota variada
- \*Lenta a moderada taxa de progressão, com períodos de rápida progressão
- \*Pode estar associada a fatores predisponentes locais, ex: relacionados ao dente ou fatores iatrogênicos
- \*Pode ser associada a doenças sistêmicas (ex: diabetes melitus)
- \*Pode ser associada com outros fatores que não doenças sistêmicas, como tabagismo e estresse emocional

Quadro 3: Características da Periodontite Crônica (Armitage, 2004)

Para Mercanoglu et al. (2004), PC é uma inflamação de baixo grau e pode causar infecção crônica sistêmica. Os dados sugerem que as infecções bucais, especialmente PC, são mais prevalentes em pacientes com doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral.

Queiroz et al. (2008) desenvolveram um estudo com 25 pacientes, 8 saudáveis e 17 portadores de PC, com o objetivo de avaliar as diferenças nos níveis séricos de marcadores inflamatórios que podem se correlacionar a gravidade da doença, pois evidências recentes sugerem que indivíduos com PC apresentam aumento da inflamação sistêmica, conforme explicito pelos elevados níveis séricos de marcadores inflamatórios. Os marcadores podem ser encontrados no FCG, saliva e amostras de soro. Os pacientes incluídos no grupo de estudo foram sistemicamente saudáveis, com pelo menos um local com PS  $\geq$  5 mm e dois dentes com nível de inserção clínica (NIC)  $\geq$  6 mm. Aqueles indivíduos que se qualificaram se submeteram a exames laboratoriais, periodontal, radiográfico e clínico. O exame periodontal foi realizado de forma criteriosa, por um único examinador calibrado, em seis sítios por dente com o uso de uma sonda periodontal computadorizada (Florida Probe®, Florida Probe Corporation, Gainesville, FL, EUA), registrando-se PS, índice de placa (IP), NIC, sangramento a sondagem e número de dentes. Os marcadores inflamatórios foram quantificados no soro. Analisaram-se 24 citocinas inflamatórias e 3 apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dessa forma, a análise do perfil de citocinas pode ser explorada para distinguir os

pacientes com periodontite daqueles livres da doença, embora sugira-se a realização de estudos com maior tamanho da amostra para validar as conclusões de biomarcadores específicos.

Bastos et al. (2009) discorreram que PC é uma infecção bacteriana dos tecidos de suporte e pode determinar uma resposta inflamatória sistêmica. A PC associa-se com elevação dos níveis séricos de proteína c-reativa, que diminuem após o tratamento periodontal.

### **2.3 Doença aterosclerótica**

Para Bahia et al. (2004), a doença aterosclerótica é responsável por mais de 19 milhões de mortes anuais. O endotélio vascular contribui para a homeostade, libera substâncias autócrinas e parácrinas com atividades pró e anticoagulantes, capazes de promover adesão e com ações vasoativas. O NO é produzido na célula endotelial vascular a partir do aminoácido L-arginina em um processo catalisado pela enzima óxido nítrico sintase (Nos) e apresenta ação vasodilatadora, inibe adesão e agregação plaquetárias, impede proliferação de músculo liso vascular, limita o recrutamento vascular de neutrófilos e inibe a produção do fator tecidual que é um determinante crítico na geração do trombo. A perda da atividade biológica do NO é denominada de DE, que é o marcador precoce de risco de aterosclerose ocorrendo antes que se possa detectar qualquer alteração morfológica do vaso estando presente até os estágios mais avançados da aterosclerose. A aterosclerose deixou de ser vista como uma doença de lipídios para ser estudada como um processo dinâmico e progressivo oriundo de DE e inflamação. O estudo da VDFM é um bom indicador da FE, podendo ser realizado de maneira não-invasiva através do uso do Doppler vascular, podendo ser aplicado a grandes estudos populacionais e realizado várias vezes ao longo do tempo.

Conforme relatado por Mercanoglu et al. (2004), o endotélio vascular é o maior órgão parácrino do corpo humano e regula a permeabilidade e tônus vascular, propriedades fibrinolíticas e crescimento de células liberando substâncias vasoativas e tromborregulatórias. Pacientes com aterosclerose e saudáveis com fatores de risco para aterosclerose, antes da detecção de placas de ateroma, apresentam a FE

alterada. Portanto tem sido aceito que a DE é um precursor de eventos cardiovasculares.

Rech et al. (2006) relataram que as DCV apresentam-se como a principal causa de óbito em indivíduos do mundo ocidental, incluindo o Brasil, onde 260 mil indivíduos morrem ao ano em decorrência de DCV. Estudos epidemiológicos têm identificado os fatores de risco pra doença aterosclerótica, dividindo-os em fatores de risco modificáveis (hiperlipidemia, HAS, tabagismo, DM) e não modificáveis (idade, sexo e história familiar). Associação de marcadores inflamatórios, como interleucinas, PCR, receptores protease-ativados, lipoproteína associada a fosfolipase A2, além de matriz de MMP tem sido sugerido para aterogênese. Além disso, processos infecciosos podem estar implicados com a gênese e o desencadeamento de processos ateroscleróticos devido a detecção de marcadores sorológicos relacionados a alguns agentes de infecção. Sugere-se que a DE associada a fatores de risco cardiovasculares constituem-se como o evento inicial da doença resultando em incremento da resposta inflamatória contribuindo para o processo aterosclerótico.

Para Blum et al. (2006) a inflamação é crescentemente reconhecida como componente importante da aterosclerose, especialmente em placas associadas à síndrome coronariana aguda (SCA). SCA ocorrem devido à ruptura ou erosão das placas de ateroma nas artérias coronárias, com a exposição de substâncias trombogênicas na circulação sanguínea e rápido desenvolvimento de trombo oclusivo. O endotélio vascular é considerado importante alvo, pois a inflamação vascular afeta a FE diminuindo suas respostas a estímulos. Em endotélio intacto a resposta ao estresse do cisalhamento é vasodilatação, entretanto, um endotélio danificado ou em pacientes com aterosclerose a resposta é vasodilatação diminuída ou vasoconstrição.

No entendimento de Melo et al. (2007) alterações na FE em resposta a ações mecânicas, imunológicas e químicas refletem o primeiro passo fisiopatológico para ativação da aterosclerose. No local do endotélio onde ocorre a agressão, as células inflamatórias invasivas produzem fatores pró-inflamatórios que aumentam o grau de inflamação local e sistêmico, levando a alterações associadas à perda de funções fisiológicas importantes do endotélio. Uma função primordial do endotélio consiste da regulação do tônus e do fluxo vasculares mediados pelo NO. Dessa forma, a

avaliação da FE mediada por NO mostra uma nítida relação entre a atividade inflamatória e a DE tanto em indivíduos sadios como em pacientes com fatores de risco para DCV e com a doença já estabelecida. A FE pode ser avaliada por meio da técnica de hiperemia reativa ou VDFM (ultra-som da artéria braquial), que se baseia na resposta vascular a estimulação física do endotélio. Através de estímulos no endotélio é possível inferir o grau de acometimento das células endoteliais e dos demais componentes da parede vascular. O teste de VDFM consiste na interrupção do fluxo na artéria braquial por insuflação do manguito pneumático por 5 minutos com posterior desinsuflação, o que resulta numa hiperemia reativa a força de cisalhamento e posterior vasodilatação dependente do endotélio. Essa técnica apresenta resultados importantes. Os autores abordam, ainda, a importância da análise de vários marcadores bioquímicos da inflamação vascular e DE (moléculas de adesão celular, integrinas, PCR, fator Von Willbebrand, fibrinogênio, substância amilóide-1) que também tem valor diagnóstico e prognóstico para DCV. O tratamento da DE, primariamente, deve incluir o controle dos fatores de risco cardiovasculares.

Segundo Meirelles et. al. (2007) a VDFM é um indicador da FE que pode ser obtido por meio de técnica não-invasiva pela ultra-sonografia, baseia-se na modificação percentual do diâmetro da artéria braquial por hiperemia reativa. A FE pode ser afetada por determinadas condições (obesidade, DM, hipercolesterolemia, tabagismo, HAS, privação do sono, estresse mental, modificações hormonais, exercício físico, ciclo menstrual, alimentação, posicionamento do paciente durante o procedimento, local de posicionamento do manguito, tempo de oclusão, experiência do ultrassonografista, variabilidade intra-individual) que podem ser notadas no VDFM e afetar sua confiabilidade. Dessa forma, os autores procederam com um estudo para determinar a confiabilidade das medidas do diâmetro basal e pós-occlusão, da artéria braquial, e quantificar o erro típico dessas medidas. Avaliação da consistência interna (2 medidas intradias) foi determinada em 10 indivíduos e a estabilidade (2 medidas interdias) em 13. A VDFM foi o percentual mensurado de aumento do diâmetro pós-occlusão em comparação com o basal. O estudo sugere que essa técnica apresenta alta confiabilidade para medidas intradias e interdias, possibilitando seu uso para diagnóstico e monitoramento da FE.

Conforme descrito por Hansson (2008), estudos experimentais em modelos animais e coortes epidemiológicas aliadas a estudos em pacientes e suas lesões ateroscleróticas culminaram na definição de aterosclerose como doença inflamatória. No primeiro experimento importante na pesquisa a respeito de aterosclerose os cientistas demonstraram que o colesterol leva à aterosclerose, estabelecendo uma ligação entre dieta, metabolismo e DCV aterosclerótica, preparando o caminho para futuras pesquisas em eventos cardiovasculares. Acredita-se que o processo aterosclerótico é iniciado quando LDL se acumula na camada íntima do endotélio vascular e recrutam monócitos e linfócitos T. Os monócitos diferenciam-se em macrófagos que ingerem lipídios e terminam com aspecto de células espumosas e os linfócitos T fazem o reconhecimento dos antígenos locais, formulando respostas de linfócitos T-helpers contribuindo para inflamação local e crescimento da placa aterosclerótica. Evidenciou-se, então, que o colesterol, embora importante fator etiológico, não explica a patogênese da aterosclerose. Ativação imune na artéria aterosclerótica pode comprometer a estabilidade mecânica da lesão, acarretando em proteólise local, ruptura da placa, formação do trombo, isquemia e infarto. Sabe-se que há uma cascata de citocinas que provocam inflamação na parede arterial, como: interferon gama, IL-1, TNF e outras. A concordância de que a aterosclerose é doença inflamatória fornece um desafio para a formulação de novas abordagens e estratégias de terapias para a DCV aterosclerótica.

Higashi et al. (2008), realizaram um estudo para avaliar a FE em pacientes com periodontite, considerando que esses representam modelos ideais para determinar como a vasodilatação dependente do endotélio é afetada por inflamação. Os pesquisadores distribuíram os indivíduos em um grupo com periodontite sem outros fatores de risco cardiovascular, pacientes hipertensos com periodontite e sem periodontite, e um grupo controle. O estudo foi dividido em dois protocolos. No protocolo 1 avaliou-se o fluxo sanguíneo do antebraço nos pacientes do grupo periodontite (sem fatores de risco cardiovascular) comparados aos indivíduos controle antes e após tratamento periodontal não cirúrgico. No protocolo 2 foram avaliados um grupo de pacientes hipertensos com periodontite comparado com um de pacientes hipertensos sem periodontite. A condição periodontal foi mensurada através de questionário auto-relatado, onde pacientes foram questionados sobre

sintomas e sinais periodontais, aliado a exame bucal de rotina realizado por dentistas para confirmar ou não a presença da doença. Observaram que a terapia periodontal reduziu as concentrações séricas de PCR e IL-6 e aumentou a vasodilatação. As descobertas sugerem uma associação entre periodontite e DE, através de diminuição da biodisponibilidade de NO. Especula-se, dessa forma, que a inflamação sistêmica pode ser uma causa da DE levando a DCV.

Segundo Santos e Nasir (2009), a doença cardíaca coronariana (DCC) é uma manifestação clínica da aterosclerose, que é uma doença sistêmica difusa que envolve a vasculatura do coração, cérebro e circulação periférica. Indivíduos que sofreram um evento coronariano têm taxa de mortalidade quatro a seis vezes superior à da população em geral e morte súbita é manifestação comum de DCC. A aterogênese inicia-se em locais de lesão endotelial resultante de força de cisalhamento local sendo exacerbada pelo LDL, HAS, tabagismo, DM ou infecção. A DE aumenta a adesividade e permeabilidade, proporcionando acúmulo de monócitos e lipídios na camada íntima da artéria. Os monócitos se diferenciam em macrófagos, ingerem LDL e outras partículas assumindo o aspecto de células espumosas repletas de lipídios. Além disso, linfócitos T infiltrados na lesão reconhecem determinantes antigênicos apresentados pelos macrófagos ativados montando uma resposta imune mediada por células. Linfócitos T ativados e macrófagos, ou plaquetas aderentes à superfície endotelial, produzem citocinas inflamatórias e fatores de crescimento que estimulam a migração e proliferação de células musculares lisas, as quais secretam componentes da matriz extracelular que formam a capa fibrosa sobre a lesão aterosclerótica. Células espumosas acumulam altos níveis de colesterol intra-celular, sofrem apoptose liberando o conteúdo para formar um núcleo lipídico extracelular que é envolvido pela capa fibrosa. A ocorrência de um evento coronariano agudo relaciona-se ao efeito total das placas ateroscleróticas e à vulnerabilidade da placa à ruptura. Com a ruptura da placa inicia-se uma cascata de eventos potencialmente fatais. Portanto, há necessidade de diagnosticar a aterosclerose em fase sub-clínica e para tal pode-se utilizar métodos não-invasivos como ultrassonografia para medir a espessura da íntima-média da carótida, tomografia computadorizada para estabelecer calcificação arterial coronariana e imagem por ressonância magnética de alta resolução para avaliar dimensões e

composição da placa. Pacientes com aterosclerose, mesmo que sub-clínica, estão em alto risco e devem receber um tratamento criterioso e planejado.

De acordo com Paizan e Martin (2009) as DCV representam a principal causa de mortalidade no mundo atual (34,2% de todas as mortes nos Estados Unidos e 29% no Brasil em 2006). O endotélio possui funções de regular o tônus vascular, a formação de trombos e interferir em reações imunológicas e inflamatórias ao produzir mediadores da resposta inflamatória (IL-1, IL-6, TNF-alfa). A DE é um evento precoce na aterogênese. A doença aterosclerótica inicia-se na adolescência e progride de acordo com fatores de risco associados como: suscetibilidade genética, sexo, idade, tabagismo, colesterol LDL, HAS, sedentarismo, obesidade e DM.

Conforme ressaltado por Costa-Hong et al. (2009), o estresse oxidativo (EO) e a DE são promotores da aterosclerose. O EO é definido como um dano tissular ocasionado pelo desequilíbrio entre os fatores pró e antioxidantes e acredita-se que atue como agente patogênico de muitas condições patológicas cardiovasculares. Um dos principais efeitos do EO é a redução da atividade biológica de NO e esse se expressa através da DE, consagrado precursor da doença aterosclerótica.

No entendimento de Libby et al. (2010), a aterosclerose já não é visualizada como uma doença de depósito de colesterol que obstrui artérias. O perigo da placa de ateroma refere-se mais ao seu potencial trombogênico que ao grau de estenose que ocasiona. Os processos inflamatórios governam a formação, progressão e ruptura de placas ateroscleróticas. Em condições de normalidade as células endoteliais da parede arterial resistem à adesão e agregação de leucócitos e promovem fibrinólise, mas quando ativadas por estímulos, como inflamação, essas expressam uma série de moléculas de adesão que recrutam várias classes de leucócitos. Dessa forma, os monócitos sanguíneos aderem à superfície endotelial disfuncional, através das moléculas de adesão (VCAM-1), e as quimiocinas os induzem a penetrar na intima arterial. No interior da camada intima arterial, os monócitos maturam-se em macrófagos, que pela expressão de receptores scavenger permitem o englobamento de lipoproteínas modificadas. Com isso, os citoplasmas dos macrófagos tornam-se cheios de partículas lipídicas, ganham aspecto microscópico de células espumosas, e proliferam ampliando e sustentando o processo inflamatório liberando fatores de crescimento e citocinas, MMP e fator

tecidual pró-coagulante, podendo destruir a matriz extracelular arterial. Evidências experimentais analisadas sugerem que a inflamação possui papel fundamental como um elo entre fatores de risco para aterosclerose, sendo deslocada de um conceito teórico a uma ferramenta de avaliação de risco e direcionamento de terapia de prevenção e tratamento dessa DCV.

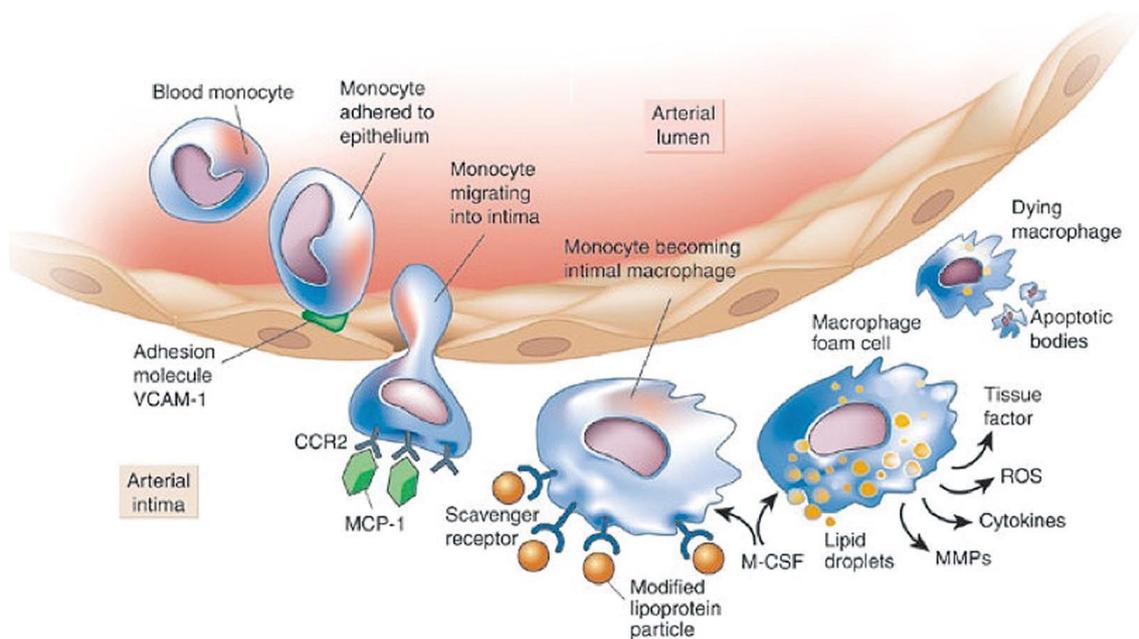


Figura 1- Fagócitos mononucleares em aterogênese (LIBBY ET AL., 2010)

## 2.4 Doença aterosclerótica e doença periodontal

Joshipura et al. (2003) realizaram uma análise secundária para um estudo relativo a relação entre consumo de álcool e biomarcadores em uma população de profissionais de saúde norte americanos. Os autores visaram avaliar associações entre DP, perda de dentes e biomarcadores sanguíneos específicos. Realizou-se uma avaliação transversal de associação de DP e PCR, fibrinogênio, fator VII, tecido ativador de plasminogênio, LDL-c, fator Von Willebrand e TNF. A amostra contou com 468 pacientes livres de DCV. A presença de DP foi considerada a partir de auto-relato do paciente de ter sido diagnóstico profissionalmente e os biomarcadores foram mensurados em amostras de sangue enviadas pelos pacientes ao grupo de pesquisa. Os pacientes que auto-referiram DP apresentaram níveis mais elevados de PCR, LDL-c e t-PA, denotando que a DP pode ter levado a uma mudança nos

níveis biomarcadores. Sugere-se que a DP é relacionada com biomarcadores de DE, que representam fatores de risco para DCV.

No entendimento de Mercanoglu et al. (2004), a medição não invasiva da VDFM na artéria braquial é um marcador útil e confiável de DE. No estudo realizado em 54 pacientes distribuídos em dois grupos (26 controles saudáveis e 28 com PC e sem doença aterosclerótica) observou-se que as funções do endotélio em pacientes com PC foram prejudicadas mesmo na ausência de qualquer prova ou manifestação clínica de doença aterosclerótica levando a uma possível relação causal entre PC e aterosclerose. Demonstrou-se que a recuperação da DE é possível após o tratamento periodontal, pois a dilatação da artéria braquial melhorou significativamente e chegou a níveis comparados aos pacientes do grupo controle. Ficou também evidente que a regressão do processo aterosclerótico na fase de DE poderia ser possível através do tratamento da inflamação crônica.

Cairo et al. (2004) desenvolveram um estudo, baseando-se na evidência sugestiva de possível relação entre periodontite e DCV, com o objetivo de verificar a presença de DNA de bactérias periodontais em placas de ateroma em carótidas e avaliar a presença concomitante do mesmo DNA de bactérias presentes nas bolsas periodontais e em placas ateroscleróticas. A população do estudo foi selecionada entre pacientes agendados para endarterectomia de carótida. Foram selecionados 52 indivíduos alocados em dois grupos: 26 pacientes dentados (grupo teste) e 26 pacientes desdentados (grupo controle). O grupo teste foi submetido a exame periodontal completo incluindo verificação de PS, IP e sangramento à sondagem em seis sítios por dente. Amostras de placa subgengival foram coletadas em bolsas periodontais com auxílio de um filtro de papel estéril que foi inserido e mantido no local por 10 segundos. Endarterectomia carotídea foi realizada três semanas após exame periodontal e as placas de ateroma foram coletadas de todos os pacientes durante a cirurgia. Ambas as amostras coletadas foram enviadas para exames laboratoriais para análise por testes de reação da polimerase em cadeia. Os resultados obtidos denotam que a presença de DNA de bactérias periodontais não foi detectado em nenhuma das amostras de placa de ateroma de carótida. Dessa forma, esses resultados não suportam as descobertas realizadas em estudos anteriores da presença de patógenos periodontais em lesões ateromatosas em carótida. Os dados do estudo tendem a excluir a relação direta entre detecção de

DNA de bactérias periodontais nas lesões orais e sua presença concomitante em ateromas carotídeos.

Seinost et al. (2005) realizaram um estudo para avaliar a influência do tratamento periodontal na FE baseados no fato de a investigação epidemiológica fornecer fortes evidências de que a periodontite grave é um fator de risco para DCV. Participaram desse estudo 30 pacientes com periodontite grave e 31 indivíduos controle. Os grupos foram pareados para as variáveis idade, sexo, e fatores de risco cardiovascular. Foram excluídos do estudo pacientes com história de DCV, DM, HAS, hipercolesterolemia, tratados de periodontite nos últimos seis meses, usuários de medicação antibiótica e antiinflamatória nos últimos três meses. O exame periodontal foi conduzido por periodontistas treinados em exercícios de calibração e foram avaliados: sangramento à sondagem (indicador de inflamação periodontal), PS e recessão gengival em seis sítios por dente. Para determinar periodontite severa a PS deveria ser  $> 5$  mm em pelos menos três sítios do dente. Os parâmetros periodontais foram registrados no início e três meses após o fim do estudo. Foi realizada terapia periodontal não cirúrgica incluindo sessões de raspagem supra e subgengival, instruções de higiene bucal, terapia química com gluconato de clorexidina e terapia sistêmica com uso de antimicrobianos (amoxicilina combinada ácido clavulânico e metronidazol) como terapia adjuvante. A reatividade da artéria braquial foi avaliada na data base e três meses após o tratamento periodontal. Foi avaliada a VDFM endotélio dependente e endotélio independente (uso de nitroglicerina sublingual) realizada por um único investigador cego para condição periodontal dos indivíduos. Uma avaliação laboratorial dos níveis de PCR foi realizada por um método de nefelometria. Três meses após o tratamento periodontal a VDFM melhorou significativamente e voltou para valores comparáveis aos controles saudáveis. Além disso, as concentrações de PCR reduziram também. Os resultados indicaram a existência de uma relação causal entre DP e DE e a melhora da FE traduz-se em efeito benéfico sobre os eventos cardiovasculares.

Estudo de caso controle contemporâneo foi realizado por Rech et al.(2006) e os autores objetivaram avaliar a relação entre DP e SCA e a associação entre DP e periodontite em pacientes com (síndrome coronariana aguda)SCA. Contou-se com 115 indivíduos separados em dois grupos: 58 pacientes com SCA e 57 pacientes controles, sem história prévia de SCA. As co-variáveis analisadas forma idade  $\geq 60$

anos, sexo masculino, tabagismo, HAS, DM, dislipidemia, obesidade, história familiar de doença arterial coronariana. Avaliou-se a presença e gravidade da DP e o exame periodontal foi realizado por avaliadores cegos quanto à presença ou não de SCA. Ao exame periodontal foram quantificados e qualificados a presença de placa bacteriana e o padrão de higiene do paciente, assim como a gravidade da inflamação gengival e a presença de fatores retentivos de placa. Os pacientes com hiperemia e edema gengival, contorno gengival irregular e sangramento espontâneo ou provocado ao toque de instrumental de exame foram classificados como portadores de gengivite. A periodontite foi caracterizada pela formação de formação de bolsa periodontal, perda de inserção periodontal e osso alveolar e presença de inflamação gengival. A fim de determinar a gravidade da DP analisou-se o número de dentes perdidos, a PS e o NIC em todos os dentes utilizando sonda milimetrada (10 mm), espelho e pinça da marca DUFLEX®. A idade média do grupo SCA foi de 59,3 anos e no controle 70 anos, achado que pode ter reduzido a significância e a magnitude dos resultados. No grupo SCA 55,2% eram do sexo masculino e no controle 56,1%. A DP esteve presente em 44,8% dos pacientes do grupo SCA e em 26,6% do controle. A forma mais grave da DP, periodontite, foi detectada em 32,8% dos indivíduos com SCA e 8,8% no controle, fornecendo significância estatística. Observou-se associação independente entre periodontite e SCA. Os resultados salientam que processos infecciosos orais podem estar implicados em fenômenos inflamatórios e trombóticos e influenciar na ocorrência de eventos coronarianos agudos. Concluiu-se que não foi verificada associação independente entre a DP e a SCA, entretanto houve associação independente entre periodontite, forma mais grave da DP, e SCA.

Estudo realizado por Blum et. al (2006) contou com vinte e dois pacientes (12 mulheres e 10 homens) com periodontite grave e dez voluntários saudáveis sem DP que atuaram como grupo controle. Os autores visaram determinar se a periodontite pode ser um gatilho inflamatório pra DE e se a boa gestão da doença pode melhorar essa disfunção, evitando aterogênese e aterosclerose. Os pacientes do grupo periodontite não eram tabagistas e nem possuíam nenhum dos fatores de risco para aterosclerose. O exame periodontal foi realizado por um periodontista calibrado e determinados critérios precisaram ser encontrados para que os pacientes participassem do estudo, como: número mínimo de 18 dentes, PS  $\geq$  5mm. Foi

realizada uma sondagem periodontal com o uso de sonda manual em seis sítios por dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, disto-lingual, lingual e mesio-lingual) e sangramento à sondagem foi registrado no sítio quando esse sangrou em 20 segundos após a sondagem. Em cada sítio do elemento dental foi avaliado o IP. Os dados foram coletados no período basal e 6 meses após a terapia ativa. Todos os pacientes foram tratados com terapia periodontal conservadora e não cirúrgica (instruções de higiene oral, raspagem e alisamento radicular) e prescrição de antibioticoterapia (amoxicilina 500 mg juntamente a metronidazol 250 mg) durante a primeira semana. Para avaliar a FE utilizou-se ultrassonografia Doppler de alta resolução de artéria braquial (transdutor linear 7,5 MHz) na posição supina com o braço permanecendo na mesma posição durante todo o exame. Avaliou-se vasodilatação endotélio-dependente através do aumento máximo de diâmetro de artéria braquial durante hiperemia reativa criada pela deflação de um manguito insuflado a 250 mm Hg por 5 minutos, decorrido esse tempo a velocidade do fluxo foi medida nos primeiros quinze segundos e o lúmen arterial foi registrado nos próximos noventa segundos. Foi utilizado, posteriormente, spray de nitroglicerina (0,4 mg) para avaliar a vasodilatação independente do endotélio e três minutos depois diâmetro e fluxo da artéria braquial foram mensurados. O operador que realizou o exame foi cego quanto a condição de doença dos pacientes. O estudo demonstrou que pacientes com periodontite tinham DE no período basal da pesquisa e que essa melhorou significativamente após tratamento periodontal. Portanto, periodontite pode ser uma causa insidiosa de DE e eventos cardiovasculares e o tratamento dessa condição pode prevenir DCV futura.

Accarini e Godoy (2006) realizaram um estudo para avaliar a possível associação entre DP ativa e grau de comprometimento obstrutivo em pacientes com SCA. Foram avaliados 361 pacientes, 57,3% do sexo masculino, idades variaram de 27 a 89 anos e 53,7% edentados e 46,3% tinham entre 6 e 28 dentes. Os parâmetros periodontais utilizados foram NIC, índice de sangramento gengival, PS e IP mensurados em seis sítios por dente (mésio-vestibular, vestibular, disto vestibular, mésio lingual, lingual, disto lingual). O exame periodontal foi realizado, com sonda milimetrada manual convencional, por um periodontista em ambiente de Unidade de Terapia Intensiva. Entre os participantes do estudo 28% apresentavam artérias coronarianas sem obstrução ou com obstrução discreta e 72% mostravam

obstruções importantes. Obteve-se que o grupo com SCA e coronariopatia obstrutiva significativa teve 2,5 vezes mais possibilidade de presença de DP ativa. Portanto a associação entre presença de DP e coronariopatia obstrutiva sugere que a DP deve ser considerada entre os fatores de risco para o desenvolvimento de doença coronariana obstrutiva e, em virtude dos aspectos inflamatórios, seria fator de risco na etiologia e na instabilização da placa aterosclerótica culminando na SCA.

Zaremba et al. (2007) apoiados em evidências acerca da resposta imunoinflamatória sistêmica ocasionada pela DP realizaram um estudo com finalidade de avaliar a incidência de determinadas bactérias na placa subgengival e na placa aterosclerótica em pacientes tratados com cirurgia de desobstrução de vasos coronários obliterados. A amostra foi constituída de 20 pacientes hospitalizados em decorrência de cirurgia para correção de obliteração de vaso coronário. Os indivíduos foram submetidos a exame periodontal, através do qual se mensurou PS, NIC. PCG foi definida naqueles com PS > 5mm em mais de 30% das bolsas periodontais. Exame para verificação bacteriológica foi realizado com uso de um teste de DNA, através do qual avaliou-se a incidência de oito patógenos na amostra coletada: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Eikenella corrodens*, *Campilobacter rectus*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum*. O material bacteriológico dos elementos dentais foi coletado das bolsas com PS > 5mm e sem supuração, e os dentes selecionados foram limpos, com remoção da placa subgengival, e amostras coletadas com auxílio de pontas de papel estéreis. Na placa aterosclerótica o material foi coletado com inserção de pontas de papel estéreis inseridas durante 10 segundos no vaso coronário. As amostras foram enviadas para análise em laboratório. A frequência de patógenos mais encontrados na placa subgengival foi a mesma da placa aterosclerótica em 13 dos 20 pacientes. *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola* foram os espécimes bacterianos identificados com mais frequência. Em 50% da amostra as espécies de bactérias também estiveram presentes na placa aterosclerótica. Encontrou-se presença de processo inflamatório ativo significativamente maior nos pacientes em que as espécies bacterianas foram encontradas também na placa aterosclerótica.

Estudo randomizado do tipo ensaio clínico controlado realizado por Tonetti et al. (2007) se propôs a avaliar os efeitos do tratamento periodontal na FE. Foram

selecionados 120 pacientes com periodontite severa generalizada (bolsas periodontais > 6 mm e perda óssea alveolar marginal > 30%) com 50% ou mais de dentes afetados, sem doenças sistêmicas. Os indivíduos foram alocados em dois grupos, 59 pacientes receberam tratamento periodontal baseado em raspagem e polimento supragengival (grupo controle) e 61 tratamento intensivo com raspagem, alisamento e polimento subgengival com colocação de microesferas de minociclina, sem uso de antibioticoterapia sistêmica. Exame periodontal foi feito por um único examinador calibrado e cego para o tipo de tratamento periodontal executado. A FE foi avaliada através de mensuração de VDFM da artéria braquial por exame de ultrassonografia doppler. Avaliou-se laboratorialmente os níveis de marcadores inflamatórios como PCR, IL-6, Selectina –E, plasminogênio ativador de tecido (t-PA) e plasminogênio inibidor de tecido (PAI-1) e Fator Von Willebrand. As avaliações foram realizadas na data base, 1, 7, 30, 60 e 180 dias após o tratamento periodontal. Os pacientes foram pareados na data base para dieta, regime medicamentoso, tabagismo, níveis lipídicos, índice de massa corporal, níveis sanguíneos de glicose. Ocorreu uma significativa interação entre tratamento e tempo. A vasodilatação fluxo mediada foi significativamente menor no grupo de tratamento intensivo que no controle 1 dia após o tratamento periodontal e os níveis de marcadores inflamatórios foram maiores. Entretanto, num período de 60 e 180 dias após terapia periodontal a vasodilatação foi aumentada e os níveis de marcadores foram menores no grupo tratamento intensivo que no controle. Portanto, tratamento periodontal intensivo resulta em redução de inflamação sistêmica e da disfunção do endotélio 6 meses após a terapia, reforçando que benefícios na saúde periodontal melhoram a FE.

Paizan e Martin (2009) relataram que DP representa um processo inflamatório no qual ocorre associação de bactérias, endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias que podem contribuir para a aterogênese. Bactérias ou endotoxinas podem, por invasão sistêmica, induzir infiltração de células inflamatórias nas grandes artérias e proliferação de músculo liso vascular, que são aspectos da história natural do processo aterogênico. A placa bacteriana pode romper a barreira epitelial que a isola do tecido conjuntivo e da circulação, possibilitando a invasão de elementos nocivos na corrente sanguínea. Pode ocorrer também uma invasão direta da parede vascular por patógenos periodontais e uma resposta inflamatória que leva a uma DE.

Portanto, marcadores da inflamação sistêmica estão elevados na DP. Entretanto com o tratamento periodontal há uma redução desses marcadores e melhora da DE.

Tonetti (2009) realizou um trabalho com finalidade de rever recentes estudos de intervenção e explorar a relação causal entre periodontite e inflamação sistêmica, bem como os estágios iniciais da aterosclerose. Dessa forma, analisou projetos e resultados de ensaios de intervenção que estudaram a relação entre o tratamento periodontal, inflamação sistêmica, DE e aterosclerose. Os dados desses estudos, tomados em conjunto, mostram que o tratamento periodontal parece atenuar a inflamação sistêmica e DE, e que melhores resultados do tratamento periodontal associam-se a mudanças mais significativas nos parâmetros sistêmicos.

D'aiuto et al. (2010) realizaram estudo para comparar as medidas de EO entre os indivíduos que sofrem de periodontite severa e controles. Avaliou-se secundariamente os marcadores de EO caracterizando suas alterações após o tratamento periodontal. Foram selecionados 145 indivíduos com periodontite severa (118 com PC e 27 com PA, de acordo com os critérios propostos pelo Consenso de 1999 da AAP) com PS>6 mm e perda óssea alveolar marginal maior que 30% em 50% os mais dos dentes; os parâmetros clínicos foram coletados por examinadores devidamente calibrados. Um grupo controle foi composto por 56 indivíduos sem história de DP. Amostras de sangue foram coletadas para análise de PCR, IL-6, perfil lipídico, metabólitos de oxigênio reativo e potencial anti-oxidante. O grupo caso apresentou aumento estatisticamente significativo de PCR, maior EO e menor capacidade anti-oxidante, sendo, então, o diagnóstico de periodontite associado com 3,6 chances de ter maiores níveis de EO. Os autores realizaram ainda pequeno estudo intervencionista, com 14 pacientes, onde foi realizada uma única sessão intensiva de debridamento subgingival em todos os elementos dentais. Nesse ensaio as amostras de soro foram tomadas no início, 1, 3, 5, 7 e 30 dias após o tratamento e os parâmetros periodontais foram mensurados no início e 30 dias após a terapia periodontal. Após tratamento aumento significativo no EO foi encontrado durante primeira semana em comparação com os valores basais e o tempo de tratamento foi positivamente correlacionado com os índices de EO.

Protocolo para um estudo clínico randomizado duplo-cego foi desenvolvido por Ramirez et al. (2011) para auxiliar a confirmar a possível associação entre periodontite e DCV. A hipótese dos pesquisadores que conduziram esse estudo foi

que o tratamento periodontal com raspagem e alisamento radicular suplementado com clorexidina sem uso de antibióticos sistêmicos, melhora a FE e outros biomarcadores de DCV em indivíduos com PC moderada a severa. Foram selecionados 98 pacientes com periodontite que foram alocados em dois grupos de 49 indivíduos, um grupo corresponde aqueles que receberão tratamento contando com a remoção da placa supragengival, subgengival e de cálculo com concomitante uso de clorexidina (grupo tratamento) e um segundo grupo que vai ser tratado apenas com remoção supragengival de placa (grupo controle). A distribuição dos indivíduos nos grupos foi efetuada por randomização. O exame periodontal conduzido por um único periodontista (não envolvido com tratamento e acompanhamento dos pacientes) com mensuração, em seis sítios por dente, da PS, NIC, IP e sangramento á sondagem. Avaliou-se ainda o número de dentes presentes. As seis bolsas periodontais mais profundas em cada paciente foram selecionadas para coleta de amostras microbianas subgengivais com uso de pontas de papel absorvente introduzidas no fundo da bolsa por 20 segundos posteriormente à limpeza e remoção da placa com cureta estéril. Amostras de sangue coletadas após jejum de 8 a 10 horas para posterior verificação dos níveis de biomarcadores inflamatórios. A FE foi aferida através de ultrassonografia Doppler com VDFM da artéria braquial. Numa primeira visita os pacientes foram submetidos a exame periodontal, coleta de amostras subgengivais, radiografias periapicais, exame médico e entrevista na Faculdade de Odontologia (Universidade do Vale – Colômbia). Numa segunda visita foi realizado exame de ultrassonografia Doppler com VDFM da artéria braquial, coleta dos parâmetros antropométricos e de amostras de sangue. Na visita III os pacientes, após randomização, foram encaminhados aos protocolos de tratamento periodontal. Num período de 24 horas após o tratamento exame da VDFM da artéria braquial e coleta das amostras de sangue foram repetidas. Passadas 12 semanas da terapia periodontal os indivíduos realizaram o exame periodontal e coleta de amostras subgengivais, exame VDFM e coleta de sangue. Os resultados culminaram em dois desfechos, um primário correspondente a diferença da VDFM no início e 3 meses após a intervenção periodontal e um secundário referente às medidas dos níveis séricos de marcadores inflamatórios no baseline, 24 horas e 3 meses pós-terapia periodontal.

### **3 PROPOSIÇÃO**

Analisar a função endotelial de pacientes com DRC e PC, comparando-a a resultados de pacientes com PC sem doenças sistêmicas e a indivíduos saudáveis.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

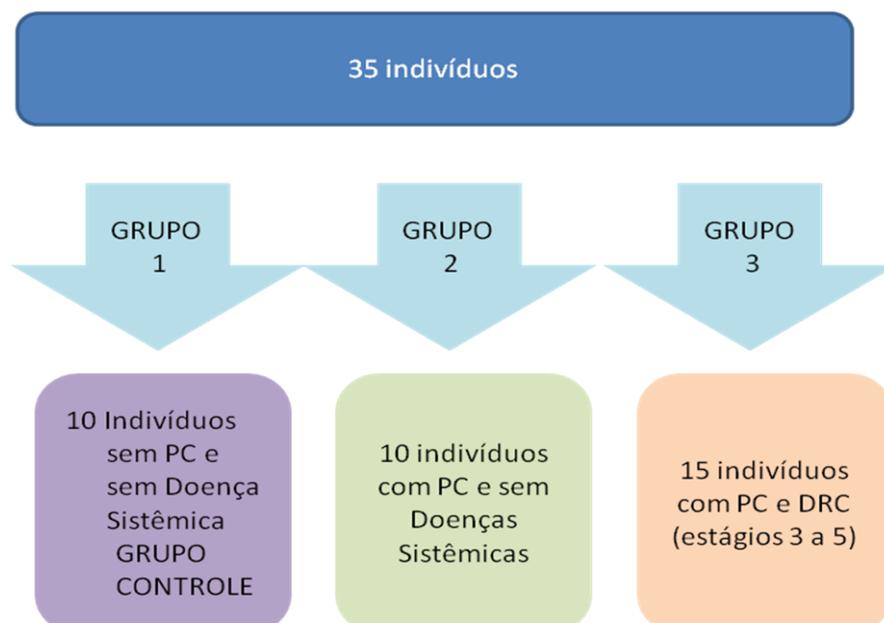
### 4.1 Calibração dos pesquisadores

Os pesquisadores foram submetidos à calibração intra e inter-examinadores com verificação efetuada através de teste estatístico Coe-Kappa. O pesquisador realizou exame de sondagem periodontal com sonda computadorizada (*Florida Probe Corp.©, USA*) em cinco indivíduos que apresentavam as mesmas características periodontais dos grupos de pesquisa selecionados, com repetição da sondagem após uma hora de repouso do paciente e posteriormente realizou-se teste intra-examinador. Para o teste inter-examinador um paciente aleatoriamente selecionado foi sondado pelos dois pesquisadores respeitando-se uma hora de descanso entre as sondagens.

### 4.2 Seleção dos pacientes

Este estudo foi um corte transversal. A amostra foi constituída a partir de um estudo amostral por conveniência.

Foram convidados para participar do estudo 35 indivíduos divididos em três grupos, distribuídos conforme a figura:



Os critérios de exclusão referem-se aos pacientes tabagistas, em uso de anti-inflamatórios, utilização de antibiótico nos últimos três meses, as grávidas, com diagnóstico de câncer, portadores do vírus HIV, diabéticos não compensados, portadores de outras infecções ou com quadro de febre de origem indeterminada, os tratados para periodontite nos últimos 6 meses, com doenças periodontais agressivas ou agudas ou então gengivites e doenças periodontais leves.

Os indivíduos do grupo 1, controle, foram triados no Curso de Especialização em Implantodontia da Universidade Federal de Juiz de Fora e no Curso de Especialização em Implantodontia da Associação Brasileira de Odontologia seção Juiz de Fora.

Os indivíduos do grupo 2, PC sem doenças sistêmicas, foram triados na clínica da disciplina de Periodontia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Os indivíduos do grupo 3, DRC e PC, foram triados nos ambulatórios do HIPERDIA do Núcleo Interdisciplinar de estudos, pesquisas e tratamento em nefrologia (NIEPEN) e do Serviço de controle da hipertensão, diabetes e obesidade (SCHIDO) no PAM MARECHAL- Juiz de Fora-MG.

### **4.3 Exame médico**

O diagnóstico e o estagiamento da DRC seguiram os critérios propostos pela National Kidney Fundação Americana (K/DOQI, 2002). A filtração glomerular foi estimada a partir da dosagem de creatinina sérica, utilizando a equação do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). A proteinúria foi quantificada em amostras urinárias.

Foram avaliadas várias covariáveis, incluindo idade, sexo, raça, etiologia da DRC, índice de massa corporal. Adicionalmente, foram também analisados hemoglobina, leucometria, cálcio, fósforo, albumina e paratormônio.

O exame físico dos indivíduos foi conduzido por dois acadêmicos de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, e foram avaliadas história médica pregressa, funções vitais, medicações em uso, pressão arterial sistólica e diastólica sentado, deitado e em pé, peso e altura.

#### 4.4 Coleta de amostras de sangue e urina

A coleta de sangue (soro e plasma) foi realizada no NIEPEN por um farmacêutico. O paciente permaneceu em jejum por um período de 12 horas.

A coleta de urina foi realizada pelo próprio paciente, devendo-se coletar a primeira urina da manhã, em um coletor estéril fornecido pelo pesquisador, e entregue no NIEPEN ao farmacêutico responsável pelas análises.

Os exames de sangue foram enviados ao Côrtes Villela para futuras análises.



Figura 2: Coleta de amostras de sangue



Fotografia 3: Centrifugação das amostras de sangue



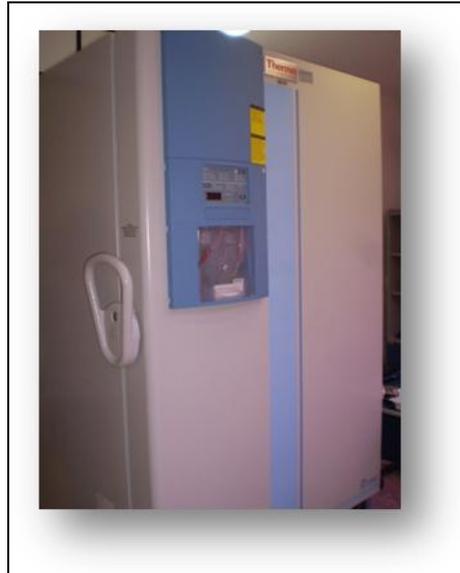
Fotografia 4: Amostras aliqotadas para os criotubos



Fotografia 5: Armazenamento das amostras em caixas plásticas



Fotografia 6: Armazenamento em freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$



Fotografia 7: Amostras estocadas em freezer -80° C no NIQUA

#### 4.5 Exame periodontal

O exame periodontal foi conduzido por dois examinadores devidamente calibrados e sem conhecimento em relação à divisão dos grupos.

A diferença entre PC para PAgressiva foi realizada através da presença de placa dental associada ao grau de destruição de tecido periodontal e pela radiografia periapical.

Em todos os dentes, exceto terceiros molares e restos radiculares, foram examinados profundidade de sondagem (PS), hiperplasia gengival (HG) e recessão gengival(RG). Foram mensurados seis sítios por dente (mesio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, lingual, disto-lingual), utilizando sonda computadorizada (*Florida Probe Corp.©, USA*). As mensurações foram realizadas em milímetros. O nível de inserção clínica (NIC) foi calculado através da distância da PS (distância da margem gengival ao fundo do sulco da gengiva) somada a RG (distância da junção cimento esmalte a margem da gengiva) ou subtraindo-se a HG. O número de sítios com placa bacteriana foi mensurado nos três sítios por vestibular e um sítio por lingual de acordo com o software da sonda computadorizada. O número de sítios com sangramento à sondagem (SS) foi mensurado nos seis sítios do dente de acordo com o Programa Florida Probe.

NIC= PS + RG ou PS - HG

A PC moderada a grave foi classificada naqueles que apresentaram NIC  $\geq 6$  mm em dois ou mais dentes e PS  $\geq 5$ mm em um ou mais sítios do dente, de acordo com a classificação proposta por Armitage et al. (2004).



Fotografia 8: Sonda Florida



Fotografia 9: Software Sonda Florida



Fotografia 10: Pedal auxiliar Sonda Florida



Fotografia 11: Sondagem periodontal com Sonda Florida



Fotografia 12: Página periodontal Software Sonda Florida

#### 4.6 Coleta de FCG

A coleta do FCG foi realizada após o exame periodontal. As amostras foram selecionadas em dois sítios dos dentes que apresentem PS  $\geq$  5 mm e NIC  $\geq$  6 mm, nos pacientes do grupo PC e do grupo DRC-PC, como representativos de todos os sítios da boca. No grupo controle, as amostras foram coletadas em dois sítios com PS  $<$  3 mm sem presença de sangramento a sondagem.

A placa dental supragengival foi removida com auxílio de uma cureta periodontal estéril, MCCall (Hu Friedy©). Posteriormente a superfície do dente foi seca através de jato de ar da seringa tríplice e isolada com rolinhos de algodão esterilizados em autoclave para realização de coleta de FCG. A obtenção das amostras foi através da introdução de filtros de papel absorvente (Periopapers, Pro Flow ©, USA) no interior do sulco gengival. Os Periopapers foram cuidadosamente inseridos 1 mm no sulco gengival e deixados no local por trinta segundos. As tiras de papel contaminadas com sangue e saliva foram descartadas.

O volume do FCG absorvido pela tira de papel foi determinado através de um aparelho eletrônico (Periotron 8000 ©, Oraflow , USA). Posteriormente a tira foi armazenada em um criotubo, que foi armazenado em freezer a  $-80^{\circ}$  C até a análise laboratorial. (Liu et al., 2010)



Fotografia 13: Periotron



Fotografia 14: Periopaper



Fotografia 15: Coleta de FCG

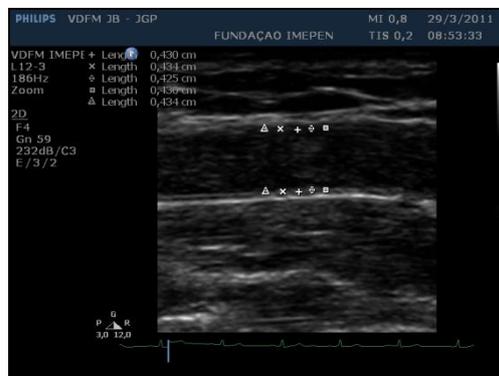
#### 4.7 Ecocardiograma Doppler da artéria braquial

O exame ecocardiograma doppler da artéria braquial foi realizado por médico, especialista em cardiologia, sem o conhecimento da condição periodontal do paciente. Para avaliação da vasodilatação fluxo mediada (VDFM) foi utilizado um aparelho de ultrassom da marca Philips Envisor - HD, equipado com transdutor linear de alta frequência (7-13 MHz), monitor de ecocardiograma interno e software para análise cardíaca e vascular em duas dimensões de cor e imagem. Inúmeros fatores afetam a reatividade vascular fluxo mediada, incluindo alimentação, temperatura e uso de algumas drogas. Portanto, os indivíduos foram examinados em jejum de 12 horas, pela manhã, e foi recomendada a suspensão da cafeína no dia do exame. Quando possível, os medicamentos vasoativos foram retidos por pelo menos quatro meias-vidas. No caso de indivíduos do sexo feminino foi observado ainda o período do ciclo menstrual em que a paciente se encontrava, pois pode afetar a vasodilatação fluxo mediada. Na preparação do paciente foram considerados e checados todos os fatores de confusão. O paciente permaneceu por pelo menos 10 minutos em repouso na posição supina numa sala com temperatura controlada por sistema de ar condicionado. O ECG foi monitorizado em 1 canal (CM5). A artéria braquial foi “insonada” longitudinalmente junto à fossa antecubital. Um manguito de aferição da PA foi posicionado no braço. Foram utilizados marcadores anatômicos para o correto posicionamento do transdutor e obtenção das medidas da artéria braquial. As medidas dos diâmetros da artéria braquial (mínimo de 5) foram obtidas junto a onda R do ECG. Foi ainda obtido o Doppler da artéria

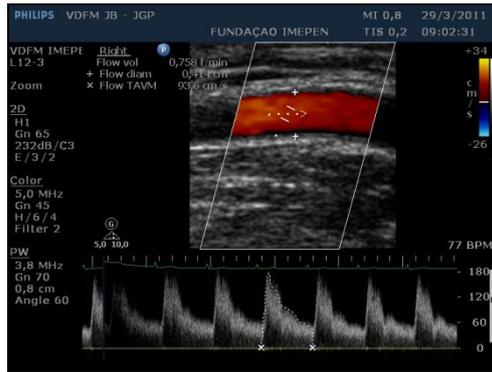
braquial. Após a obtenção das imagens basais – bidimensional e Doppler, o manguito foi insuflado até uma pressão supra sistólica (50 mmHg acima da PA sistólica) por 5 minutos. Após este tempo liberou-se o clipe com rápida liberação do manguito e foram então gravados as imagens e Doppler da artéria braquial por 5 minutos. A VDFM foi medida como o percentual máximo de mudança dos diâmetros medidos em relação às condições basais. A hiperemia reativa foi calculada como o percentual de mudança do fluxo em relação ao basal (CORRETTI ET AL., 2002).



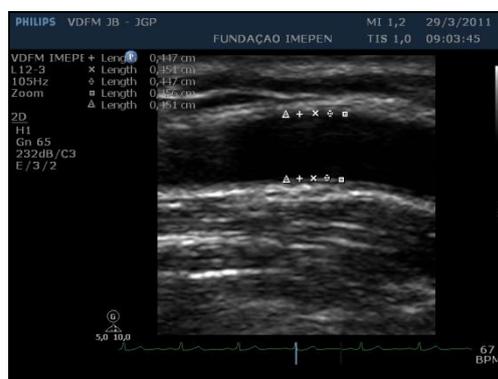
Fotografia 16: Medidas do diâmetro da artéria braquial no período basal



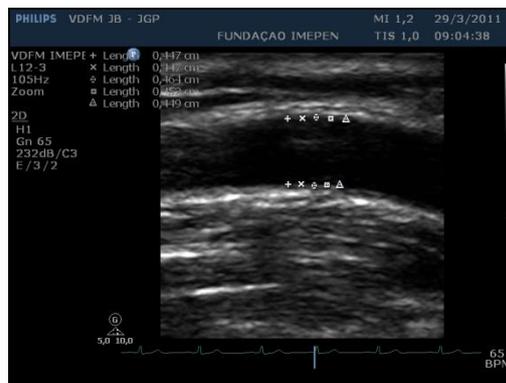
Fotografia 17: Medidas do diâmetro da artéria braquial no período basal



Fotografia 18: Oclusão do manguito



Fotografia 19: Medidas de VDFM (pós oclusão do manguito – hiperemia reativa)



Fotografia 20: Medidas de VDFM (pós oclusão do manguito – hiperemia reativa)

#### 4.8 Avaliação laboratorial

A determinação do nível de Proteína C-reativa foi realizada em amostras de soro, obtidas a partir das coletas de sangue. Após a coleta, as amostras de soro

foram mantidas congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$  até a realização da determinação do nível dos marcadores inflamatórios pela técnica de ELISA (TURKOGLU et al., 2009).

#### **4.9 Protocolo experimental**

Cronograma de consultas dos participantes:

- a. Visita 1 – exame médico, doppler, coleta de sangue.
- b. Visita 2 – exame periodontal (sondagem com sonda Florida)
- c-Visita 3-coleta de FCG.
- d-Visita 4- tratamento periodontal não-cirúrgico

Todos os participantes fizeram uso de profilaxia antibiótica 1 hora antes dos exames periodontais.

#### **4.10 Análise estatística**

As fichas foram colocadas em planilha eletrônica (Microsoft Excel 97™), para posterior análise estatística com o pacote estatístico SPSS 15.0(SPSS Inc™).

Os dados foram descritos usando média e desvio padrão para as variáveis numéricas, e percentuais para as variáveis categóricas. Com a finalidade de se comparar se existia diferença estatisticamente significativa entre a média de um grupo frente a uma variável numérica em relação aos demais grupos foi utilizada Análise de Variância com Post-Hoc de LSD. No cruzamento do grupo com as demais variáveis categóricas utilizou-se prova de Qui-quadrado. Para avaliar a diferença estatística de níveis de PCR entre os grupos utilizou-se teste t-student. O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

Com o objetivo de avaliar as variáveis numéricas foi utilizada Análise de Variância com Post -hoc, na qual os dados foram descritos usando média e desvio padrão, e os resultados estão representados nas tabelas 1, 2, 3, 4 e 5, que representam respectivamente hemodinâmica, bioquímica, parâmetros odontológicos, função endotelial e exame físico.

Hemodinâmica						
	Grupo DRC e PC		Grupo PC sem Doenças Sistêmicas		Grupo Controle	
	Media (std)	N	Media (std)	N	Media (std)	N
PASs	142,67§ (19,81)	15	126,60 (21,35)	10	118,75 (5,01)	8
PADs	83,33 (11,13)	15	81,80 (9,26)	10	78,00 (6,23)	8
PASd	145,38 § (11,98)	13	132,80 (19,05)	10	120,28 (6,26)	7
PADd	83,85 (10,44)	13	85,20 (9,62)	10	78,43 (5,77)	7
PASp	137,14 (17,73)	14	122,86 (19,76)	7	116,67 (5,77)	3
PADp	80,00 (10,38)	14	81,43 (8,99)	7	83,33 (11,55)	3

Tabela 1: Hemodinâmica-Valores apresentados como média e desvio padrão. § Diferença Significante em relação ao Grupo Controle. Nível de significância,  $p < 0.05$

Bioquímica						
	Grupo DRC e PC		Grupo PC sem Doenças Sistêmicas		Grupo Controle	
	Media (std)	N	Media (std)	N	Media (std)	N
HCM	29,03 (1,85)	14	30,09 (1,42)	10	30,42 (1,43)	9
RDW	13,60 (0,79)	14	13,25 (0,85)	10	12,56 (0,66)	9
Leucócitos	7.350,00 (2.763,99)	14	6.310,00 (1.761,60)	10	6.444,44 (1.801,46)	9
Plaquetas	208,36 (61,20)	14	246,20 (69,56)	10	243,56 (58,90)	9
Creatina Sérica	2,62 <sup>§§</sup> (1,41)	14	0,99 (0,22)	10	0,96 (0,14)	9
Filtração glomerular – CKDEPI	30,14 <sup>§§</sup> (15,24)	14	78,60 (21,86)	10	90,25 (15,36)	8
Triglicérides	141,57 (58,72)	14	123,60 (74,95)	10	120,89 (55,58)	9
Colesterol Total	182,57 (59,47)	14	187,00 (31,10)	10	197,67 (28,42)	9
Colesterol HDL	46,07 (10,28)	14	56,40 (14,87)	10	56,00 (12,55)	9
Colesterol LDL	108,19 (48,24)	14	105,80 (34,21)	10	117,36 (27,93)	9
Proteína Total e Fração	7,13 (0,80)	14	7,57 (0,74)	10	7,48 (0,56)	9
Relação AG	1,25 <sup>§</sup> (0,30)	14	1,35 (0,16)	10	1,57 (0,27)	9
Cálcio Sérico	9,27 (0,63)	14	9,70 (0,76)	10	9,70 (0,39)	9
Fósforo Sérico	3,87 (1,15)	14	3,55 (0,49)	10	3,54 (0,47)	9
Paratormônio Molécula Inteira	185,14 <sup>§§</sup> (175,15)	14	36,00 (16,54)	10	36,78 (20,13)	9
Hemoglobina Glicosada	6,26 (1,49)	14	5,50 (0,53)	10	5,52 (0,55)	9
Microalbuminúrica	24,78 <sup>§</sup> (16,52)	7	14,59 (9,83)	10	7,40 (5,37)	9
Proteína urinaria	92,04 (53,99)	7				
Creatina Urinaria	82,74 <sup>§</sup> (31,21)	14	155,10 (67,79)	10	108,36 (55,78)	9
Relação Albumina Creatina	12,13 (18,65)	14	9,17 (5,35)	10	7,83 (4,71)	9
Proteína C-reativa	5,62 <sup>§</sup> (5,13)	12	4,56 (3,27)	9	1,51 (1,83)	9

Tabela 2: Bioquímica - Valores apresentados como média e desvio padrão. <sup>§</sup>, Diferença Significante em relação ao Grupo Controle; <sup>§§</sup>, Diferença Significante em relação ao Grupo PC. Nível de significância, p < 0.05.

Parâmetros Odontológicos						
	Grupo DRC e PC		Grupo PC sem Doenças Sistêmicas		Grupo Controle	
	Media (std)	N	Media (std)	N	Media (std)	N
Média OS	2,06 <sup>§</sup> (0,65)	13	2,10 (0,72)	4	1,36 (0,25)	8
PS>=5mm (%)	7,73 <sup>§</sup> (8,74)	13	4,06 (3,44)	4	0,08 (0,23)	8
NIC>=6mm (%)	29,92 <sup>§§</sup> (20,88)	13	5,17 (6,00)	4	0,78 (1,15)	8
Media de recessão	2,16 <sup>§§</sup> (1,35)	13	0,84 (0,97)	4	0,50 (0,43)	8
Média NIC	4,23 <sup>§</sup> (1,44)	13	2,94 (0,88)	4	1,85 (0,39)	8
Número de dentes	13,08 <sup>§</sup> (6,00)	13	17,00 (6,78)	4	22,50 (2,98)	8
Sítios na placa (%)	60,15 <sup>§</sup> (36,27)	13	75,00 <sup>§</sup> (50,00)	4	3,38 (7,42)	8
Sítios sanguíneos (%)	47,23 <sup>§</sup> (32,38)	13	34,25 (14,38)	4	4,50 (5,73)	8

Tabela 3: Parâmetros Odontológicos - Valores apresentados como média e desvio padrão. <sup>§</sup>, Diferença Significante em relação ao Grupo Controle; <sup>§§</sup>, Diferença Significante em relação ao Grupo PC. Nível de significância, p < 0.05.

Função Endotelial						
	Grupo DRC e PC		Grupo PC sem Doenças Sistêmicas		Grupo Controle	
	Media (std)	N	Media (std)	N	Media (std)	N
VDFM média	0,02 <sup>§&amp;</sup> (0,01)	14	0,04 (0,01)	9	0,05 (0,03)	7
VDFM (%)	6,74 <sup>§&amp;</sup> (3,42)	14	12,01 (4,42)	9	15,54 (10,10)	7

Tabela 4: Função Endotelial - Valores apresentados como média e desvio padrão. ;<sup>§</sup>, Diferença Significante em relação ao Grupo Controle; &, Diferença Significante em relação ao Grupo PC. Nível de significância,  $p < 0.05$ .

Exame físico						
	Grupo DRC e PC		Grupo PC sem Doenças Sistêmicas		Grupo Controle	
	Media (std)	N	Media (std)	N	Media (std)	N
Idade	62,33 (6,67)	15	49,80 (11,65)	10	49,88 (9,13)	8
Peso	69,73 (16,99)	13	80,88 (9,87)	6	68,08 (10,79)	8
IMC	26,18 <sup>§</sup> (4,95)	13	33,01 <sup>§</sup> (4,65)	6	24,71 (3,30)	8

Tabela 5: Exame físico - Valores apresentados como média e desvio padrão. ;<sup>§</sup>, Diferença Significante em relação ao Grupo Controle; &, Diferença Significante em relação ao Grupo PC. Nível de significância,  $p < 0.05$ .

Com o objetivo de avaliar as variáveis categóricas foi utilizado teste Qui-quadrado conforme apresentado na tabela 6. A tabela evidencia os percentuais de incidência de cada variável categórica em cada grupo do estudo e o índice de significância estatística da comparação entre os grupos.

VARIÁVEL CATEGÓRICA	PC	DRC/PC	CONTROLE	P
TABAGISTA	0%	0%	0%	-
ETILISTA	0%	0%	0%	-
HAS	50%	86.7%	0%	<0,001
DM	10%	53,30%	0%	0,021

Tabela 6. Teste qui – quadrado das variáveis categóricas

Grupo DRC/PC, N=15; Grupo PC, N=10; Grupo controle, N=8

Com finalidade de avaliar a diferença estatística entre os grupos para os níveis de PCR realizou-se teste t-student. A tabela 7 evidencia o nível de significância estatística entre os grupos pesquisados.

Teste t-student - Resumo dos resultados	
Grupos	p (significância)*
DRC/PC e PC	0,57
DRC/PC e CONTROLE	0,022
PC e CONTROLE	0,03

Tabela 7. Teste t-student - Variável PCR

Não houve significância estatística entre os grupos DRC/PC e PC ( $p > 0,05$ ).  
Houve Significância estatística entre os grupos DRC/PC e CONTROLE.  
( $P < 0,05$ ), Houve Significância estatística entre os grupos PC e ( $p < 0,05$ ).

## 6 DISCUSSÃO

A DRC apresenta-se como um problema de saúde pública mundial, pois a incidência e a prevalência dessa doença estão em constante acréscimo, com um crescimento de 8% ao ano da incidência. Estima-se que 1,2 milhões de brasileiros sejam portadores de DRC (LEVEY ET AL., 2003; DUMMER ET AL., 2007). A DP é considerada fator de risco não tradicional para DRC, informação centrada acerca da resposta inflamatória sistêmica apresentada, ultrapassando uma simples resposta local (FISHER ET AL., 2008). Existem determinados fatores que podem atuar aumentando o risco para DRC como hipertensão, idade avançada, DCV, presença de DRC na família, uso constante de medicamentos nefrotóxicos. O tratamento da DRC engloba conhecimentos da doença de base, estagiamento, velocidade da diminuição da FG, identificação de complicações e comorbidades. O diagnóstico precoce e o tratamento são a forma mais adequada de prevenir a progressão rumo à perda irreversível da função renal ( $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  por um período igual ou superior a três meses) (LEVEY ET AL., 2003; BASTOS ET AL., 2010).

O endotélio vascular é considerado importante alvo do processo inflamatório, pois inflamação afeta a FE diminuindo a resposta a estímulos. O endotélio intacto responde ao estresse de cisalhamento vasodilatando, entretanto quando frente a dano a resposta é vasodilatação diminuída ou vasoconstrição (BLUM ET AL., 2006). A medição não invasiva da VDFM na artéria braquial através de ultrassonografia Doppler é um marcador útil e confiável de avaliação de DE e observou-se que as funções do endotélio em pacientes com PC são prejudicadas mesmo na ausência de qualquer prova ou manifestação da doença aterosclerótica, levando a possível relação causal entre PC e aterosclerose. A PC pode ser causa insidiosa de DE (BAHIA ET AL., 2004; MERCANOGLU ET AL., 2004; BLUM ET AL., 2006; MELO ET AL., 2007; MEIRELLES ET AL., 2007). O investigador que vai avaliar a FE através da VDFM deve desconhecer a condição periodontal do paciente (SEINOST ET AL., 2005; BLUM ET AL., 2006). A VDFM pode ser afetada por determinadas condições como alimentação, posicionamento do manguito, tempo de oclusão, experiência do examinador, estresse, privação do sono, exercício físico (MEIRELLES ET AL., 2007).

Para a realização desse estudo foram considerados todos os fatores de confusão com a finalidade de eliminá-los, e os pacientes submeteram-se ao exame de ultrassonografia Doppler da artéria braquial após período de jejum de 12 horas, em ambiente climatizado e com ultrassonografista experiente, que desconhecia a condição periodontal dos indivíduos. Dessa forma, foi possível observar que a VDFM apresentou diferença estatisticamente significativa, em média e porcentagem, entre os grupos, sendo o menor valor encontrado no grupo de pacientes com DRC e PC, seguido pelos grupos PC e controle. Assim como foi ressaltado em estudos anteriores, pacientes com PC representam modelos ideais para determinar como a VDFM do endotélio é afetada por inflamação e a presença da PC fornece uma piora na FE, afirmou-se ainda que o tratamento da PC resulta em melhora na função do endotélio (MERCANOGLU ET AL., 2004; SEINOST ET AL., 2005; BLUM ET AL., 2006; TONETTI ET AL., 2007; HIGASHI ET AL., 2008; TONETTI, 2009). Entretanto, na literatura revisada não encontramos estudos que avaliaram a FE de pacientes portadores da DRC com PC. Porém é conceito firmado que pacientes com DRC apresentam uma resposta imunológica reduzida e que PC ocasiona reação inflamatória que destrói não somente os tecidos periodontais como também ocasiona aumento na inflamação sistêmica (KADIROGLU ET AL., 2006), e que a maior causa de mortalidade em pacientes com DRC são eventos de origem cardiovascular (DUMMER ET AL., 2007) seguido por infecções. Evidências experimentais sugerem que a inflamação possui papel fundamental para doença aterosclerótica, pois os processos inflamatórios governam a formação, progressão e ruptura das placas de ateroma, sendo o tratamento da inflamação ferramenta de direcionamento de terapia de prevenção e tratamento desta DCV (LIBBY ET AL., 2010). Cuidar para reduzir riscos de inflamação e consequente melhora da FE é fundamental, pois essa representa o evento precoce da aterogênese (doença aterosclerótica) (PAIZAN E MARTIN, 2009), doença cardiovascular que representa a principal causa de mortalidade em DRC (DUMMER ET AL., 2007). Sendo assim, a eliminação de inflamação, com consequente melhora da FE, reduz risco cardiovascular (regressão do processo aterosclerótico em fase de DE) e diminui a morbidade e mortalidade em pacientes doentes renais crônicos.

A PC é inflamação de baixo grau que pode causar infecção crônica sistêmica, sendo observado que em indivíduos com doença arterial coronariana ocorre com

mais frequência (MERCANOGLU ET AL., 2004). Conceito amplamente difundido na literatura é que pacientes com PC apresentam elevados níveis de marcadores inflamatórios e análise desses pode ser explorada para distinguir os pacientes portadores de PC daqueles livres da doença (JOSHIPURA ET AL., 2003; SEINOST ET AL., 2005; TONETTI ET AL., 2007; QUEIROZ ET AL., 2008; BASTOS ET AL., 2009; D'AIUTO ET AL., 2010; VILELA ET AL., 2011). A presença de marcadores inflamatórios, como a PCR, ressalta a PC como fonte de inflamação sistêmica e níveis elevados desses podem causar hiporeatividade ao tratamento em doentes renais crônicos (KADIROGLU ET AL., 2006). A literatura afirma ainda que níveis elevados de PCR são achados frequentes em pacientes com DRC, apresentando assim uma correlação direta com inflamação e maior mortalidade por DCV nesses indivíduos (DUMMER ET AL., 2007). A pesada carga inflamatória sistêmica fornecida pela DP é razão para considerá-la fator de risco para DRC (FISHER ET AL., 2008).

Os resultados obtidos com este estudo para a análise do marcador inflamatório PCR explicitou diferença significativa entre os grupos de estudo em relação ao controle. Demonstrando ainda que pacientes com as duas patologias concomitantes, DRC e PC, apresentam níveis mais elevados de PCR quando comparados aqueles somente com PC. Portanto a presença de PC elevou os níveis do marcador de inflamação PCR.

A PC, definida pela AAP em Reunião de 1999, associa-se com destruição tecidual compatível com a quantidade de placa, sangramento gengival, PS  $\geq$  5 mm e NIC  $\geq$  6 mm em pelo menos dois sítios (ARMITAGE, 1999; 2004). Esta patologia trata-se de uma doença crônica, infecciosa e insidiosa, que proporciona uma reação inflamatória nas estruturas de suporte do dente como resposta à invasão de bactérias gram-negativas anaeróbias (BLUM ET AL., 2006; PAIZAN E MARTIN, 2009). Dessa forma, nesse estudo foram utilizadas as diretrizes propostas pela AAP em 1999. Foram mensurados PS, NIC e sangramento a sondagem em seis sítios por dente. A quantidade de placa foi medida em três sítios na face vestibular e um sítio na face lingual. Os parâmetros periodontais foram coletados de acordo com as especificações do software da sonda computadorizada Florida®. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos em PS, NIC, RG, número de dentes, sítios com placa e sangramento a sondagem. Os portadores de DRC com

PC apresentaram o menor número de dentes seguidos pelo grupo PC e controle, denotando nítida sequela da DP. Os grupos PC e DRC com PC possuíram maior porcentagem de sítios com placa e com sangramento quando comparados ao grupo controle. O número de sítios com NIC  $\geq$  6 mm foi maior no grupo DRC com PC, com significância estatística, frente aos grupos PC e controle. A análise desses parâmetros periodontais possibilita observar maior gravidade da PC em pacientes com DRC quando os comparamos aqueles com PC sem doenças sistêmicas, acordando com estudo de Bastos et al., 2011. Periodontite é uma fonte oculta de inflamação crônica que eleva os níveis de marcadores inflamatórios e diminui a reatividade de doentes renais crônicas ao tratamento da DRC (KADIROGLU ET AL., 2006).

## **7 CONCLUSÃO**

A partir da análise dos resultados encontrados nesse estudo foi possível concluir que a PC em pacientes com DRC apresenta-se de forma mais grave podendo levar a uma hiporeatividade ao tratamento da DRC elevando os índices de mortalidade dos doentes renais crônicos. Portanto, há necessidade de adicionar cuidados de saúde bucal ao tratamento para DRC com finalidade de reduzir riscos de morte.

## REFERÊNCIAS

- ACCARINI, R.; GODOY, M.F. Doença Periodontal como potencial fator de risco para síndromes coronarianas agudas. **Arq. Bras Cardiol.** ,São José do Rio Preto, v. 87, p. 592-596, 2006.
- ARMITAGE, G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol**, San Francisco, v.4, n.2, p. 1-6, 1999.
- ARMITAGE, G.C Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases.**Periodontology 2000** , Rochester, v.34, n.1, p. 9-21, 2004.
- ARTESE, H. P. C. et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. **Braz Oral Res**, São Paulo, v.24, n. 4, p. 449-454, 2010.
- BAHIA, L. et al. Endotélio e aterosclerose. **Revista da SOCERJ**, Rio de Janeiro, v.17, n.1, p. 26-31, 2004.
- BASTOS, J. A. et al. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. **Archives of oral Biology**, Amsterdam, v. 56, p.804-811, 2011.
- BASTOS, J. A. et al. Estudo piloto sobre a avaliação da periodontite crônica em pacientes com doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo,v. 31, n. 2, p. 163-166, 2009.
- BASTOS, R.M.R et al. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3,4 e 5 em adultos. **Rev Assoc Med Bras**, Porto Alegre, v.55, n.1. p. 40-44, 2009.
- BASTOS, M.G. et al. Doença renal crônica: freqüente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev Assoc Med Bras**, Porto Alegre, v.56, n. 2, p. 248-253, 2010.
- BASTOS, M.G. et al. Dia Mundial do Rim 2011, Albuminúria e creatina: testes simples, baratos e essenciais no curso da DRC. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo,Editorial, 2011
- BLUM, A. et al. Periodontal care may improve endothelial function. **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdam ,v. 18, n. 1, p. 295-298, 2007.
- CAIRO,F. et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. **Journal of Periodontal Research**, v.39, p.442- 446, 2004.
- CORRETI, M.C. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. **Journal of the American college of cardiology**,v.39, n.2, p. 257-265, 2002.
- COSTA-HONG, V. et al. Estresse Oxidativo e Disfunção Endotelial na Doença Renal Crônica. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 92, n.5, p.413-418,2009
- D'AIUTO,F. D. et al. Oxidative Stress, Systemic Inflammation, and Severe Periodontitis. **J. Dent Rev**, v. 89, n. 11, p.1241-1246, 2010.
- DUMMER, C. D. et al. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. **Rev Assoc Med Bras**, Porto Alegre, v. 53, n. 5, p. 446-450, 2007.
- FISHER, M. A. et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CDK. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 51, n. 1, p. 45-52, 2008.

- FISHER, M.A. et al. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, Boston, v.19, n. 5, p. 519-526, 2010.
- GRAZIANI, F. et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on the glomerular filtration rate of the kidney: an exploratory trial. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 37, p. 638-643, 2010.
- HANSSON, G. K. Aterosclerose- uma doença imune- Conferência Anitschkov de 2007. **Atherosclerosis**, Estocolmo, v. 202, p. 2-10, 2009.
- HIGASHI, Y. et al. Periodontal Infection Is Associate With Endothelial Dysfunction in Healthy Subjects and Hypertensive Patients. **Hypertension**, Ontario, v. 51, part 2, p. 446-453, 2008.
- IOANNIDOU, E. et al. Periodontitis Predicts Elevated C-reactive Protein Levels in Chronic Kidney Disease. **J Dent Res**, New York, p. 1-5, 2011.
- JOSHIPURA, K. J. et al. Periodontal Disease and Biomarkers Related to Cardiovascular Disease. **J Dent Res**, New York, v. 83, n. 2, p. 151-155, 2004.
- KADIROGLU, A. K. et al. Periodontitis Is an Important and Occult Source of Inflammation in Hemodialysis Patients. **Blood Purif**, Basel, v. 24, p. 400-404, 2006.
- KSHIRSAGAR, A. V. et al. Periodontal Disease Is Associated with Renal Insufficiency in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 45, n. 4, p. 650- 657, 2005.
- LEVEY, A. S. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. **Annals of Internal Medicine**, v. 139, n.2, p. 137-147, 2003.
- LIBBY, P. et al. Inflammation in Atherosclerosis: Transition from theory to practice. **Circulation Journal**, Japan, v. 74, p. 213- 220, 2010.
- LIU, K. et al. Initial Periodontal Therapy Reduced Systemic and Local 25-Hydroxy Vitamin D3 and Interleukin-1 $\beta$  in Patients With Aggressive Periodontitis. **J Periodontol**, Chicago, v.81, n.2, p. 260-266, 2010.
- MEIRELLES, C. M. et al. Confiabilidade da Medida da Dilatação Fluxo- Mediada da Artéria Braquial pela ultra-sonografia. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.89, n.3, p.176-183, 2007.
- MELO, S. E. S. F. C. et al. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 4, p. 234-238, 2007
- MERCANOGLU, F. et al. Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Periodontitis and Its Improvement After Initial Periodontal Therapy. **J Periodontol**, Chicago, v.75, n. 12, p. 1694- 1700, 2004.
- PAIZAN, M. L. & MARTIN, J. F. V. Associação entre doença periodontal, doença cardiovascular e hipertensão arterial. **Rev. Bras Hipertens**, São Paulo, v.16, n. 3, p. 183-185, 2009
- QUEIROZ, A. C. et al. Inflammation Markers Healthy and Periodontitis Patients. A Preliminary Data Screening. **Braz Dent J**, v. 19, n. 1, p. 3-8, 2008.

- RAMIREZ, J. H. et al. Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial. **Trials**, p. 1-10, 2011.
- RECH, R. L. et al. Associação entre doença periodontal e síndrome coronariana aguda. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 88, n. 2, p. 185-190, 2007.
- SANTOS, R. D. & NASIR, K. Entendendo mais a aterosclerose com estudos invasivos e não-invasivos de imagem: devemos tratar a aterosclerose subclínica? **Atherosclerosis**, Estocolmo, 2009.
- SEINOST, G. et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. **American Heart Journal**, v. 149, n. 6, p. 1050-1054, 2005.
- SESSO, R. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 233-238, 2008.
- STINGHEN, A. E. M. et al Immune Mechanisms Involved in Cardiovascular Complications f Chronic Kidney Disease. **Blood Purif**, Basel, v. 29, p. 114-120, 2010.
- TONETTI, M. S. et al. Treatment of Periodontitis and Endothelial Function. **N Engl J Med**, London, v.356, n. 9, p. 911-920, 2007.
- TONETTI, M. S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. **J Clin Periodontol**, Chicago, v. 36, n.10, p. 15-19, 2009.
- TURKOGLU,O. et al. Gingival Crevicular Fluid Levels of Cathelicidin LL-37 and Interleukin- 18 in Patients with Chronic Periodontitis. **J Periodontol**, Chicago, v. 80, n.6, p. 969- 976, 2009.
- VELDEN, U. V. D. Purpose and problems of periodontal disease classification. **Peridontology 2000**, Rochester, v. 39, p. 13-21, 2005.
- VILELA, E. M. et al. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. **Clinical Science**, v.66, n.4, p. 657-662, 2011.
- ZAREMBA, M. et al. Evaluation of the Incidence of Periodontitis-Associated Bacteria in the Atherosclerotic Plaque of Coronary Blood Vessels. **J Periodontol**, Chicago, v. 78, n.2, p.322-327, 2007.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A - Aprovação do Comitê de Ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CASU/UFJF  
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

### Parecer nº. 067/2010

Protocolo CEP-UFJF: 0107/09 FR: 290100 CAAE: 0107.0.420.000-09

Projeto de Pesquisa: Hipovitaminose D, Catelicidina e Doença Periodontal: possíveis associações na doença renal crônica

Versão do Protocolo e Data: 06/10/2009

Área Temática e Fase de Desenvolvimento: Ciências da Saúde

Pesquisador Responsável: Jessica do Amaral Bastos

TCLE: 06/10/2009

Grupo : III

Pesquisadores Participantes: Luiz Carlos Ferreira de Andrade

Marcus Gomes Bastos

Ana Paula Ferreira

Instituição Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Material para análise Alteração na metodologia com acréscimo da avaliação da vasodilatação fluxo mediada através do Doppler da artéria braquial e avaliação da monitorização ambulatorial da pressão arterial dos pacientes selecionados para o estudo.

#### Sumário/comentários do protocolo:

A matéria submetida à análise trata-se de um acréscimo de avaliação e monitorização dos pacientes do protocolo acima, cuja alteração contém informações sobre o adequado controle da pesquisa em andamento e suas atualizações. Nesta versão todos os outros procedimentos do referido protocolo não sofreram alterações.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

Situação: Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 24 de maio de 2010.

  
Prof.ª Dra. Angela Maria Gollney  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-HU/CAS/UFJF

<b>RECEBI</b>	
DATA:	___/___/2010
ASS:	_____

## APÊNDICE B-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF**  
**JUIZ DE FORA - MG – BRASIL**

Rua Catulo Breviglieri, s/n – Bairro Santa Catarina- JF-MG-CEP-36036-110  
 Telefone: (32) 4009-5187 – Fax (32) 4009-5160 - E-mail: [pesquisa@huff.br](mailto:pesquisa@huff.br)

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: JESSICA DO AMARAL BASTOS

PATRÍCIA DE CASTRO DAIBERT

PATRÍCIA LIMA DE SÁ BARRETO

FLÁVIO LOMBARDI

ENDEREÇO: RUA JOSÉ LOURENÇO KELMER, 1300/204

CEP: 36036-330 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 3216-3530

E-MAIL: [JESSICABASTOS7@GMAIL.COM](mailto:JESSICABASTOS7@GMAIL.COM)

[PCDAIBERT@HOTMAIL.COM](mailto:PCDAIBERT@HOTMAIL.COM)

PROTOCOLO CEP/UFJF

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- CAAE:0107.0420.000-09**

**VERSÃO: 2.0- Datada: 14/06/2011**

Comum a todos os Projetos envolvendo os pesquisadores acima citados:

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Hipovitaminose D, Catelicidina e Doença Periodontal:**

**possíveis associações com a Doença renal crônica”**. Neste estudo pretendemos investigar em pacientes com doença renal crônica, se a ocorrência da deficiência de vitamina D se associa com deficiência de um peptídeo, considerado antibiótico natural, produzido pelo nosso corpo

Paciente: \_\_\_\_\_

Pesquisadores: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(Catelicidina) e a doença periodontal mais grave (doença que acomete a gengiva, causando sangramento e perda precoce do dente).

O motivo que nos leva a estudar a deficiência de vitamina D, comum na doença renal crônica, é que corrigindo a deficiência dessa vitamina, estaríamos prevenindo o surgimento ou agravamento da doença periodontal.

Além disso, pretendemos investigar se a disfunção dos vasos sanguíneos (doenças do coração e dos vasos) melhora com o tratamento periodontal, pois as doenças dos vasos e do coração são a principal causa que leva a morte em doentes renais crônicos.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos:

- Antes e após o tratamento odontológico será realizado a coleta de sangue e fluido crevicular gengival (saliva que banha a gengiva) para exames laboratoriais. (Tese de Doutorado Dra. JESSICA DO AMARAL BASTOS).
- Antes e após o tratamento odontológico serão removidos 5 milímetros de tecido gengival (tamanho da ponta de um lápis) durante o procedimento de raspagem subgengival (raspagem embaixo da gengiva para remoção do tártaro) e naqueles pacientes cadastrados nas Especializações de Implantes dentários da ABO e da Universidade Federal de Juiz de Fora, o tecido gengival será removido no momento da cirurgia de Implante dentário). (Tese de Doutorado Dra. JESSICA DO AMARAL BASTOS).
- Seu sangue será coletado com uma agulha e o seu braço será envolvido por um torniquete, o que pode causar dor e desconforto no momento da coleta. Será retirado em torno de 1 colher de sopa de sangue. Este procedimento será realizado duas vezes: antes e após o tratamento odontológico. (Tese de Doutorado Dra. JESSICA DO AMARAL BASTOS).
- O fluido crevicular gengival (saliva que banha a gengiva) será colhido com uma pequena fita de papel absorvente, que será encostado em sua gengiva por alguns segundos. Este procedimento não causa nenhum desconforto ou dor e será realizado antes e após o tratamento proposto. (Tese de Doutorado Dra. JESSICA DO AMARAL BASTOS).
- O tratamento odontológico envolve procedimentos de rotina como remoção de cárie, limpeza gengival e profilaxia. Sempre que houver risco de dor durante o tratamento será aplicado anestesia local. Você será orientado pelo Dentista quanto ao uso de analgésicos e antiinflamatórios, caso seja necessário.
- O doppler será realizado, por médico cardiologista, através de um aparelho de exame de ultra-som juntamente com um aparelho de medir pressão

Paciente: \_\_\_\_\_

Pesquisadores: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

posicionado no seu braço podendo levar a leve desconforto por causa do enchimento do medidor de pressão que pressiona o braço. Esse procedimento será realizado duas vezes antes e após o tratamento odontológico. (Dissertação de Mestrado Dra. PATRÍCIA DE CASTRO DAIBERT).

- O MAPA será realizado por uma enfermeira, sob supervisão do médico cardiologista, o exame é realizado com o uso de um aparelho de pressão preso ao seu braço, por um período de 24 horas, que estará constantemente medindo sua pressão, podendo causar desconforto pelo fato de estar preso ao seu braço durante 24 horas. Durante essas 24 horas você não poderá tomar banho pois o aparelho não pode ser molhado. (Dissertação de Mestrado Dra. PATRÍCIA LIMA DE SÁ BARRETO).
- Avaliação da Interleucina-10 e Interleucina-17 no soro já estocado no freezer (Tese de Doutorado Dr. FLÁVIO LOMBARDI).

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira.

Você terá direito à todo o tratamento odontológico gratuito ao longo da Pesquisa.

Será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora e a outra será fornecida a você. Não haverá risco, se por ventura houver será ressarcido pelo pesquisador responsável, com o custeio do tratamento a ser realizado.

Eu, \_\_\_\_\_,  
portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui

Paciente: \_\_\_\_\_

Pesquisadores: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

informado (a) dos objetivos do estudo **“Hipovitaminose D, Catelicidina e Doença Periodontal: possíveis associações com a Doença renal crônica”** de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_ .

---

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o

CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HU/CAS DA UFJF

RUA CATULO BREVIGLIERI, S/N

BAIRRO SANTA CATARINA -JUIZ DE FORA - MG

CEP 36036.110 FONE: 4009-510

## APÊNDICE C-Ficha Clínica



# ATENÇÃO ODONTOLÓGICA AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

## Função endotelial em pacientes com Periodontite Crônica e Doença Renal Crônica

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:** NÚMERO DO PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_

**FATORES DE RISCO:**

( ) Tabagista

( ) Etilista

( ) Obeso

( ) Diabético Glicemia: \_\_\_\_\_ Hemoglobina glicada: \_\_\_\_\_

( ) Hipertenso

( ) DRC: Estágio: \_\_\_\_\_

( ) Outros: \_\_\_\_\_

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

( ) Gestante

( ) Tabagista

( ) Uso de anti-inflamatórios

( ) Uso de antibiótico nos últimos 3 meses

( ) Diagnóstico de câncer

( ) Portadores do vírus HIV

( ) Diabéticos não compensados

( ) portadores de outras infecções ou com quadro de febre de origem indeterminada

( ) tratados para periodontite nos últimos 6 meses, com doenças periodontais agressivas ou agudas ou então gengivites e doenças periodontais leves

( ) possuem menos de 14 dentes

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

( ) Pacientes com DRC estágios 3,4,5

( ) Pacientes com periodontite crônica moderada a severa: NIC  $\geq$  6mm em dois ou mais dentes e PS  $\geq$  5mm em um ou mais sítios do dente

( ) possuem mais de 14 dentes

**EXAME FÍSICO:**

Portador de prótese:

( ) Superior Total

( ) Superior Parcial

( ) Inferior Total

( ) Inferior Parcial

**Avaliação clínica periodontal:**

Número de dentes: \_\_\_\_\_

( ) Gengivite

( ) Periodontite localizada

( ) Periodontite generalizada

**DIAGNÓSTICO:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Paciente

\_\_\_\_\_

Profissional

**EVOLUÇÃO DA FICHA CLÍNICA**

DATA	PROCEDIMENTO	RESPONSÁVEL



**APÊNDICE D- Ficha Médica**



**FICHA MÉDICA**

Nome: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Órgão emissor: \_\_\_\_\_

CPF: \_\_\_\_\_

Data Nascimento: \_\_/\_\_/\_\_    Peso: \_\_\_\_\_    Altura: \_\_\_\_\_    Telefone: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

História da Doença Atual: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

História Patológica Pgressa: \_\_\_\_\_

---

---

---

Histórico Familiar: \_\_\_\_\_

---

---

---

Medicamentos Utilizados: \_\_\_\_\_

---

---

---

Prática de Exercícios Físicos: \_\_\_\_\_

---

---

---

Obs: \_\_\_\_\_

---

---

---

## Exame Físico

Estado geral do paciente: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

Aparelho Cardiovascular: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

Aparelho Respiratório: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

Abdome: \_\_\_\_\_

---

---

---

Membros inferiores:

---

---

---

---

---

Responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_



# CÔRTEZ VILLELA

## LABORATÓRIO MÉDICO

O.S. Nº : 000-15892-253 Data/Hora : 05/07/2011 - 08:29  
 Nome : **FERNANDO DE ASSIS**  
 Nascimento/Sexo : 18/11/1969 - M  
 Convênio : 00315 PESQUISA SCORED - FUNDACAO IMEPEN RG : M-5.115.978  
**RESULTADOS** Página : 002/015

### CREATININA SERICA

Resultado obtido : 0.97 mg/dl

Valor de referência: Masculino: 0.6 a 1.3 mg/dl

Sensibilidade: 0.03 mg/dl

Linearidade : 20.0 mg/dl

tecnica utilizada: Cinetica colorimetrica

material:Soro

IFGE : \* ml/min/1.73m2

Observações gerais: \* - IFGE maior que 60 ml/min/1.73m2

IFGE = Índice de Filtracao Glomerular Estimado

A National Kidney Disease Education Program (NKDEP), recentemente, tem recomendado que o IFGE (Índice de Filtracao Glomerular Estimado) seja informado e calculado a partir da dosagem da creatinina serica. Valores inferiores a 60 ml/min/1.73m2 podem ser sugestivos de doenca renal cronica.

Para paciente com idade inferior a 18 anos o IFGE nao tem significado clinico.

Liberado Eletronicamente pela Dra. Vanessa Cordeiro Dias CRM 16928  
 ASSINATURA DIGITAL  
 8D99A64DF9DF087D30545454546854545454C66D



# CÔRTEZ VILLELA

## LABORATÓRIO MÉDICO

O.S. Nº : 000-15892-253  
 Nome : **FERNANDO DE ASSIS**  
 Nascimento/Sexo : 18/11/1969 - M  
 Convênio : 00315 PESQUISA SCORED - FUNDACAO IMEPEN  
 Data/Hora : 05/07/2011 - 08:29  
 RG : M-5.115.978  
 Página : 004/015

### RESULTADOS

**ALBUMINA**  
 Resultado obtido : 4.6 g/dl  
 material: Soro  
 Valor de referência: 3.5 a 5.0 g/dl  
 Sensibilidade: 0.14 g/dl  
 Linearidade : 7.0 g/dl  
 técnica utilizada: Colorimétrico-Verde de Bromocresol

Liberado Eletronicamente pela Dra. Vanessa Condeiro Dias CRM6 16928  
 ASSINATURA DIGITAL  
 8D9A64DF9DF00E7D35e54545e548E545e5454C66D

# CÔRTEZ VILLELA

## LABORATÓRIO MÉDICO

O.S. Nº : 000-15892-253 Data/Hora : 05/07/2011 - 08:29  
 Nome : **FERNANDO DE ASSIS**  
 Nascimento/Sexo : 18/11/1969 - M  
 Convênio : 00315 PESQUISA SCORED - FUNDAÇÃO IMEPEN RG : M-5.115.978  
**RESULTADOS** Página : 005/015

### COLESTEROL TOTAL

Resultado obtido : 228 mg/dL

material:Soro

Valor de referência: Adultos:

Desajustado.....: Menor que 200 mg/dl

Límitar elevado: de 200 a 239 mg/dl

Aumentado.....: Maior que 240 mg/dl

Sensibilidade: 1.04 mg/dl

Linearidade : ate 500.00 mg/dl

tecnica utilizada: Enzimatico - Colorimetrico

Liberado Eletronicamente pela Dra. Vanessa Cordeiro Dias CRMG 14926

ASSINATURA DIGITAL

8D9A64DF9DF00E7D05454545468E545454C66D

30/08/11 14:56

# CÔRTEZ VILLELA

## LABORATÓRIO MÉDICO

O.S. Nº : 000-15892-253 Data/Hora : 05/07/2011 - 08:29  
 Nome : **FERNANDO DE ASSIS**  
 Nascimento/Sexo : 18/11/1969 - M  
 Convênio : 00315 PESQUISA SCORED - FUNDACAO IMEPEN RG : M-5.115.978  
**RESULTADOS** Página : 006/015

### COLESTEROL HDL

Resultado obtido : 36 mg/dL

Material: Soro

Valor de referência: Adultos:

Baixo...: Menor que 40 mg/dL

Aceitável: de 41 a 59 mg/dL

Desejável: Maior ou igual a 60 mg/dL

técnica utilizada: Selecao direta

Liberado Eletronicamente pela Dra. Vanessa Cordeiro Dias CRMG 14928

ASSINATURA DIGITAL

8D98A64DF9DF087D0354545454548E54565454C66D





30/08/11 14:56

# CÔRTEZ VILLELA

## LABORATÓRIO MÉDICO

O.S. Nº : 000-15892-253 Data/Hora : 05/07/2011 - 08:29  
Nome : **FERNANDO DE ASSIS**  
Nascimento/Sexo : 18/11/1969 - M  
Convênio : 00315 PESQUISA SCORED - FUNDACAO IMEPEN RG : M-5.115.978  
**RESULTADOS** Página : 009/015

**CALCIO SERICO**  
Resultado obtido : 9.70 mg/dl  
material:ouro  
Valor de referência: De 8.50 a 10.50 mg/dl  
Linearidade: 20 mg/dl  
técnica utilizada: *Arsenazo III*

Liberado Eletronicamente pela Dra. Vanessa Cordeiro Dias CRMG 16928  
ASSINATURA DIGITAL  
9D99A64DF90F00E7D056545454549E54545454C6D



30/08/11 14:56

# CÔRTEZ VILLELA

## LABORATÓRIO MÉDICO

O.S. Nº : 000-15892-253  
Nome : **FERNANDO DE ASSIS**  
Nascimento/Sexo : 18/11/1969 - M  
Convênio : 00315 PESQUISA SCORED - FUNDAÇÃO IMEPEN  
Data/Hora : 05/07/2011 - 08:29  
RG : M-5.115.978  
Página : 011/015

**PARATORMONIO MOLECULA INTEIRA**

Resultado obtido : 49 pg/ml

material:Soro

Valor de referência: 11 a 67 pg/ml

Sensibilidade: 3.0 pg/ml

Linearidade : 2500 pg/ml

técnica utilizada: Quimioluminescência - DPC

Liberado Eletronicamente pela Dra. Vanessa Cordeiro Dias CRMG 16928  
ASSINATURA DIGITAL  
8D99A64DF9DF00E7D03545454548E545454C66D



30/08/11 14:56

# CÔRTEZ VILLELA

## LABORATÓRIO MÉDICO

O.S. Nº : 000-15892-253 Data/Hora : 05/07/2011 - 08:29  
 Nome : **FERNANDO DE ASSIS**  
 Nascimento/Sexo : 18/11/1969 - M  
 Convênio : 00315 PESQUISA SCORED - FUNDACAO IMEPEN RG : M-5.115.978  
**RESULTADOS** Página : 013/015

### COAGULOGRAMA

Tempo de Coagulação : 6'00" min/seg  
 Valor de referência: 5 a 10 minutos  
 técnica utilizada: Lee White  
 Tempo de Sangramento : 1'00" min/seg  
 Valor de referência: Até 3 minutos  
 técnica utilizada: Duke  
 Prova do Laco : Negativo  
 Valor de referência: Até 2 petequias/5cm<sup>2</sup>  
 técnica utilizada: Rumpel-Leed  
 Retração do Coágulo : Completa  
 Valor de referência: Completa após 3 h em 37 °C  
 técnica utilizada: MACFARLANE MODIFICADO

Liberado Eletronicamente pela Dra. Vanessa Cordeiro Dias CRMG 14928  
 ASSINATURA DIGITAL  
 8D98A64DF90F00E7D0565454549E545454C66D

# CÔRTEZ VILLELA

## LABORATÓRIO MÉDICO

O.S. Nº : 000-15892-253 Data/Hora : 05/07/2011 - 08:29  
 Nome : **FERNANDO DE ASSIS**  
 Nascimento/Sexo : 18/11/1969 - M  
 Convênio : 00315 PESQUISA SCORED - FUNDAÇÃO IMEPEN RG : M-5.115.978  
**RESULTADOS** Página : 014/015

Contagem de Plaquetas : 223 mil/mm<sup>3</sup>  
 Valor de referência: 140 a 450 mil/mm<sup>3</sup>  
 técnica utilizada: Automatizado Coulter STKS/T-890

### TEMPO DE PROTROMBINA

Tempo padrão : 10.8 seg.  
 Tempo do paciente : 10.8 seg.  
 Atividade : 100.00 %  
 Valor de referência: 70 a 100 %  
 INR (Rel Intern norm) : 1.00  
 Valor de referência: Até 1.3  
 Relação paciente/padrão : 1.00  
 Valor de referência: Até 1.3  
 técnica utilizada: Coagulométrica automatizada

### TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

Tempo padrão : 30.0 seg.  
 Tempo do paciente : 30.6 seg.  
 Valor de referência: Até 10 segundos acima do tempo padrão.  
 Relação paciente/padrão : 1.02  
 Valor de referência: Até 1.3  
 técnica utilizada: Coagulométrica automatizada  
 material: S. total+S. total EDOA+S. Tot. Citrato

Liberado Eletronicamente pela Dra. Vanessa Condeiro Dias CRM6 16926  
 ASSINATURA DIGITAL  
 8D98A64DF9DF087D0545454546E54545454C66D

