

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA  
ÊNFASE EM PERIODONTIA

O EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL SOBRE  
OS NÍVEIS DE PROTEÍNA C-REATIVA DURANTE A  
GESTAÇÃO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

JOSÉ MARIANO DA ROCHA

Orientador: Prof.Dr. CASSIANO KUCHENBECKER RÖSING

Porto Alegre, dezembro de 2009.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA  
ÊNFASE EM PERIODONTIA

## O EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL SOBRE OS NÍVEIS DE PROTEÍNA C-REATIVA DURANTE A GESTAÇÃO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Linha de Pesquisa

Epidemiologia, etiopatogenia e repercussão das doenças da cavidade bucal e  
estruturas anexas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação  
em Odontologia, Nível mestrado, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul como pré-requisito final para a obtenção do  
título de Mestre em Odontologia, Clínicas Odontológicas, ênfase  
em Periodontia.

JOSÉ MARIANO DA ROCHA

Orientador: Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing

Porto Alegre, dezembro de 2009

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho não seria possível sem a contribuição de pessoas que sempre estiveram ao meu lado. A todas estas pessoas eu deixo aqui registrado o meu agradecimento.

Em especial, gostaria de agradecer ao meu pai e a minha mãe. Saibam que cada pequena palavra e cada gesto do amor de vocês foram essenciais não só na realização deste trabalho, mas em toda minha vida.

À toda a minha família, em especial minhas avós Maria e Romilda pelo carinho e pelos conselhos.

Não posso esquecer dos meus avôs. Wardelino e Mariano, exemplos de honestidade e dedicação. Vocês estão sempre comigo.

À Bruna, pelo carinho e paciência. Você completa a minha vida.

Ao Cassiano Rösing, pela orientação não só visando o crescimento intelectual, mas com uma grande contribuição no meu crescimento pessoal.

Ao Rui Oppermann, um exemplo de dedicação ao ensino.

Ao Susin, pela parceria, pelos conselhos sobre o futuro e sobre alimentação (menos fritura e mais salada).

A todos professores do programa de pós graduação.

Aos amigos e colegas de projeto Tiago e Carlos Heitor, pelo incentivo constante e apoio sempre que precisei.

À Patrícia, sua ajuda foi fundamental para a realização desta dissertação.

Ao Paulo Saraiva e a Valéria do laboratório Imuno, pela disponibilidade para a realização das análises.

Ao Alex, Marilene, Fernando Daudt, Marcius Wagner e Eduardo Gaio, colegas de periodontia e grandes amigos.

A todos os colegas de mestrado, em especial aos colegas da periodontia Juliano Cavagni e Diego Liberman.

À Marta, colega de projeto e de mestrado. Desde o momento em que entramos neste grande projeto nós batalhamos juntos em todas as etapas. Muito obrigado por tudo.

Ao Lenny e ao Rios, pela amizade nesse tempo.

Aos genesios, amigos para toda a vida.

Ao Vini, grande amigo e parceiro de almoço, futebol e beira-rio.

Ao Jerônimo, Rodrigo, Diogão e a todos amigos do beira-rio, muitas tardes e noites vitoriosas.

Aos nossos bolsistas Marcos, Lu, Dani, Tassi, Carol e Eduardo, a sua ajuda foi de grande valia.

Às gestantes que participaram deste projeto.

Ao HMIPV e às funcionárias Élia, Eulóbia e Isa.

À Edinete e Adriana sempre prestativas e ajudando quando necessário.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro através da bolsa.

À força que rege o mundo e as nossas vidas.

## **APRESENTAÇÃO**

O presente estudo é parte integrante de um projeto maior intitulado "DESFECHOS BUCAIS E SISTÊMICOS DO TRATAMENTO PERIODONTAL DURANTE A GESTAÇÃO". O objetivo deste projeto é verificar se existe uma relação causal entre a doença periodontal e o nascimento de bebês prematuros e/ou com baixo peso. Esse projeto maior tem uma natureza clínico-epidemiológica, onde será realizada uma intervenção terapêutica periodontal, em ampla escala, em mulheres gestantes da cidade de Porto Alegre. Dessa forma, trata-se de um projeto amplo, abordando questões clínicas, imunológicas, microbiológicas e de qualidade de vida envolvidas nos processos saúde-doença periodontal e etiopatogênico da prematuridade.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	06
<b>ABSTRACT</b> .....	07
<b>1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA</b> .....	08
<b>2. FUNÇÃO BIOLÓGICA</b> .....	09
<b>3. MÉTODOS DE MENSURAÇÃO</b> .....	10
<b>4. ARMAZENAGEM</b> .....	11
<b>5. VALORES DE NORMALIDADE</b> .....	13
<b>6. NÍVEIS EM SAÚDE</b> .....	14
<b>7. FATORES QUE ALTERAM OS NÍVEIS DE PCR</b> .....	16
7.1 IDADE E GÊNERO.....	17
7.2 VARIAÇÃO SAZONAL.....	17
7.3 VARIAÇÃO DIURNA.....	18
7.4 USO DE ESTATINAS.....	18
7.5 ÁLCOOL.....	19
7.6 FATORES SOCIOECONÔMICOS E DIFERENÇAS RACIAIS/ETNICAS.....	20
7.7 EXERCÍCIO FÍSICO.....	20
7.8 SÍNDROME METABÓLICA, OBESIDADE E DIABETES.....	21
7.9 USO DE HORMÔNIOS .....	23
7.9.1 Terapia de reposição hormonal .....	24
7.9.2 Contraceptivos orais.....	24
7.10 FUMO .....	25
7.11 GESTAÇÃO.....	26
7.11.1 Gestação com parto prematuro.....	28
7.12 DOENÇA PERIODONTAL .....	29
<b>8. OBJETIVO</b> .....	34
<b>9. ARTIGO</b> .....	35
<b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	54
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	56
<b>ANEXOS</b> .....	70

## RESUMO

A associação entre doenças periodontais e desfechos adversos durante a gestação tem ganho grande atenção nos últimos anos. Apesar da maior parte dos estudos mostrar uma relação entre doença periodontal e parto prematuro, estudos que avaliam o impacto do tratamento periodontal nem sempre tem encontrado reduções nas taxas de prematuridade. A explicação para este fato pode estar no impacto do tratamento periodontal sobre mediadores inflamatórios relacionados aos mecanismos dos desfechos adversos durante a gestação. Por este motivo, o estudo de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, é de suma importância para a melhor compreensão do impacto inflamatório sistêmico do tratamento periodontal em gestantes. O objetivo deste estudo foi comparar os níveis sistêmicos de PCR em gestantes que receberam ou não tratamento periodontal. Esta dissertação consiste na avaliação dos níveis de PCR de 89 gestantes que receberam tratamento periodontal durante (grupo teste, n=44) ou após a gestação (grupo controle, n=45). Foram realizados dois exames periodontais completos, o primeiro em um momento anterior à 20ª semana de gestação e o segundo entre a 26ª e a 28ª semanas de gestação. As pacientes do grupo teste receberam tratamento periodontal que incluiu raspagem e alisamento supra e subgengivais e instrução para higiene bucal. Consultas de controle para deplacagem profissional e instrução de higiene bucal foram realizadas após o tratamento até o exame final, de acordo com necessidades individuais. Os níveis de PCR foram avaliados através de imunoturbidimetria. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos nos níveis de PCR nos exames inicial e final ( $p=0.06$  e  $p=0.19$ , respectivamente). A redução média encontrada nos níveis de PCR foi de 1.93mg/L ( $\pm 9.69$ ) e 0.44mg/L ( $\pm 5.44$ ) nos grupos teste e controle, respectivamente. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas ( $p=0.38$ ). O tratamento periodontal durante a gestação reduziu significativamente os parâmetros clínicos periodontais. Esta melhora clínica não apresentou um impacto significativo sobre os níveis sistêmicos de PCR.

**Palavras chave:** Tratamento periodontal, gestação, proteínas de fase aguda

## ABSTRACT

The association between periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes has been subject of great attention in recent years. Although most studies have shown an association between periodontal diseases and premature birth, studies assessing the impact of periodontal treatment have not found a reduction in these figures. The explanation for this may lie on the impact of periodontal treatment on inflammatory mediators associated with the mechanisms of adverse pregnancy outcomes. For this reason, the study of inflammatory markers such as C-reactive protein is of paramount importance for better comprehension of the impact of systemic inflammatory periodontal treatment in pregnant women. The aim of this study was to compare the systemic levels of CRP in pregnant women who received or not periodontal treatment. This paper was based in the assessment of CRP levels of 89 pregnant women who received periodontal treatment during (test group, n = 44) or after pregnancy (control group, n = 45). Two periodontal examinations were performed, before of 20 weeks of gestation and the second between the 26th and 28th weeks of gestation. Patients in the test group received treatment that included periodontal scaling and root planing and hygiene instructions. Professional cleaning and oral hygiene instruction were performed after treatment until the final exam, according to individual needs. CRP levels were evaluated by immunoturbidimetry. No statistically significant difference was found between the groups for the levels of CRP in the initial and final examinations ( $p=0.06$  and  $p=0.19$ , respectively). The average reduction found in CRP was  $1.93\text{mg} / \text{L} (\pm 9.69)$  and  $0.44\text{mg} / \text{L} (\pm 5.44)$  in test and control groups, respectively. These differences were not statistically significant ( $p = 0.38$ ). The periodontal treatment during pregnancy significantly reduced the clinical periodontal parameters, but this clinical improvement did not result in a significant reduction on the systemic levels of CRP.

Keywords: Periodontal treatment, pregnancy, acute phase proteins

## 1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína plasmática de fase aguda produzida pelos hepatócitos (BLACK *et al.*, 2004). Foi a primeira proteína de fase aguda a ser descrita, sendo que sua descoberta ocorreu em 1930 no instituto de pesquisa médica Rockfeller e ganhou essa nomenclatura pela observação inicial de sua capacidade de ligar-se ao polissacarídeo C do pneumococo (TILLET e FRANCIS, 1930).

Em condições de normalidade, a sua produção é constante e em baixos níveis. No entanto, em decorrência de uma injúria aos tecidos, macrófagos e fibroblastos são estimulados, fazendo com que ocorra a liberação de diferentes mediadores químicos, entre eles citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), que são as principais responsáveis pela elevação dos níveis de PCR. A elevação dos níveis de PCR ocorre rapidamente, em um período de aproximadamente 24 a 48 horas. (EBERSOLE e CAPPELLI, 2000).

Por algum tempo, a importância da mensuração dos níveis desta proteína não recebeu atenção por ser considerado um teste empírico devido à natureza não específica da PCR e também em decorrência da falta de um julgamento crítico biológico sobre os eventos que alteram a sua produção.

Outro fator que também diminuiu inicialmente o interesse em relação à PCR foram os métodos utilizados para a mensuração dos níveis desta proteína, que eram pouco sensíveis, levando a uma interpretação limitada de seus resultados. Porém, na metade dos anos 90, formas de mensuração de maior sensibilidade começaram a mostrar que a faixa dos níveis de PCR previamente não detectada, portanto considerada normal, podia ser um forte fator preditivo para futuros eventos coronarianos.

Recentemente, estudos mostram que fatores como características da síndrome metabólica (FROHLICH *et al.*, 2000), idade (HUTCHINSON *et al.*, 2000), doenças cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 1997), terapia de reposição hormonal contendo estrogênio (RIDKER *et al.*, 1999), contraceptivos orais (FRÖHLICH *et al.*, 1999), fumo (LOWE *et al.*, 2001), gestação (BELO *et al.*, 2005) e doença periodontal (PARASKEVAS *et al.*, 2008) estão relacionados com um aumento nos níveis de PCR. Além disso, fatores como consumo moderado de álcool (IMHOF *et al.*, 2001),

aumento de atividade física (KOENIG *et al.*, 1999) e uso de estatinas (KLUFT e DE MAAT, 2002) estão relacionados a uma redução destes níveis.

Uma recente conferência conjunta entre a American Heart Association (AHA) e o Center for Diseases Control (CDC) avaliou a utilidade clínica deste marcador em relação ao risco de infarto do miocárdio (PEARSON *et al.*, 2003). Esse encontro definiu que indivíduos poderiam ser classificados em 3 grupos em relação ao risco para eventos cardiovasculares: concentrações de PCR menores que 1mg/l como o de baixo risco, 1-3mg/l de risco moderado e mais de 3mg/l considerados de alto risco.

A partir de então surge o interesse no desenvolvimento de novas formas para mensuração desse marcador, enquanto que o seu significado clínico passa a ser valorizado, principalmente na área de Cardiologia.

## **2. FUNÇÃO BIOLÓGICA**

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada no fígado. Uma proteína de fase aguda é definida como aquela cuja concentração plasmática aumenta (proteínas de fase aguda positivas) ou diminui (proteínas de fase aguda negativas) em pelo menos 25 por cento durante doenças inflamatórias (GABAY e KUSHNER, 1999). É uma pentaxina, ou seja, uma proteína pentamétrica constituída por cinco subunidades idênticas não covalentes unidas com um total de peso molecular de aproximadamente 118,00 daltons.

Pode ser considerada uma forma primária de anticorpo, uma vez que pode ativar o complemento e iniciar uma resposta inflamatória antes que sejam produzidas imunoglobulinas específicas como imunoglobulina (Ig) M e IgG, e especialmente por interagir com os componentes da membrana celular dos microrganismos (EBERSOLE e CAPPELLI, 2000). Contudo, apesar de ter funções parecidas com os anticorpos, a sua produção não se dá por plasmócitos do tecido linfóide e sim pelos hepatócitos (GABAY e KUSHNER, 1999).

A sua ação na resposta inflamatória ocorre através da sua ligação a polissacarídeos microbianos e a ligantes expostos em células danificadas. Através desta ligação, ativa a clássica via de complemento, levando a tomada destes substratos por células fagocitárias. Também induz a síntese de citocinas como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e fatores teciduais como FNT $\alpha$  em monócitos, amplificando a resposta

inflamatória (CERMAK *et al.*, 1993). Embora as suas reais funções *in vivo* não sejam totalmente conhecidas, essas propriedades sugerem que a PCR tenha uma importante função na opsonização de agentes infecciosos e células danificadas (BALLOU e KUSHNER, 1992).

### 3. MÉTODOS DE MENSURAÇÃO

Uma grande variedade de métodos para a mensuração da concentração de PCR no soro tem sido utilizada. Inicialmente, os métodos tinham uma limitação em relação aos níveis de detecção, e mensuravam apenas concentrações muito elevadas (superiores a 3mg/L) (AZIZ *et al.*, 2003). Recentemente, inovações tecnológicas permitiram detectar níveis até 100 vezes menores que os detectados pelos métodos anteriormente utilizados. Esse fato mudou, por exemplo, a forma de lidar com riscos para a predição de futuros eventos coronarianos, uma vez que indivíduos aparentemente saudáveis podem apresentar algum tipo de inflamação sub clínica.

Estudos epidemiológicos realizados na década de 90, utilizaram o método Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) para as suas análises (KULLER *et al.*, 1996; RIDKER *et al.*, 1997). O ELISA é um método de alta sensibilidade, sendo capaz de detectar níveis de PCR inferiores a 1 mg/L. Este método se baseia na interação anticorpo-antígeno. Para tanto, é utilizada uma placa de superfície inerte com poços onde serão absorvidos os antígenos de interesse e ao final do processo adiciona-se o substrato de ligação para produzir uma substância corada. Essa coloração é então mensurada, permitindo quantificar a presença da PCR. Esta forma de mensuração foi bastante utilizada em estudos epidemiológicos iniciais, porém, apesar de ser bastante específico, a sua complexidade de realização tornava difícil a sua aplicação em medidas clínicas de rotina. Para este propósito foram desenvolvidos testes automatizados e de alta especificidade de alta acurácia.

Um método automatizado é a imunonefelometria que utiliza anticorpos monoclonais anti-PCR para quantificar os níveis de PCR. Após o seu desenvolvimento, este método foi comparado com o ELISA e validado clinicamente, passando a ser utilizado em estudos epidemiológicos (LEDUE *et al.*, 1998; RIDKER *et al.*, 2000; RIFAI *et al.*, 1999).

Mais recentemente, foram desenvolvidos outros métodos automatizados, como a imunoturbidimetria e a imunoluminescência. A imunoturbidimetria baseia-se na detecção ótica de partículas muito pequenas suspensas em líquido. Quando o anticorpo anti-proteína C-reativa humana que reveste as partículas de látex reage com a PCR presente na amostra, formam-se os imunocomplexos insolúveis que provocam a aglutinação e induzem uma turbidez, medida por espectrofotometria a 540nm. Essa turbidez é diretamente proporcional à concentração da proteína C-Reativa da amostra. A imunoluminescência é a mensuração da quantidade de luz emitida por moléculas após reações químicas. Estes métodos foram desenvolvidos e passaram a ser comercializados, servindo como alternativas para a detecção de níveis de PCR presentes no soro ou plasma.

#### **4. ARMAZENAGEM**

Em algumas situações, como em estudos do tipo caso-controle aninhados ou coortes, é necessária a armazenagem das amostras coletadas para que posteriormente sejam analisadas. Durante este processo, fatores como a temperatura e a quantidade de tempo durante a qual as amostras serão armazenadas podem atuar sobre os níveis de PCR presente nas amostras.

Com a finalidade de avaliar o efeito destas variáveis sobre os níveis de PCR, Aziz N et al em 2003 armazenaram amostras a temperatura ambiente (20 a 25°C), refrigeradas (4°C) e congeladas (-70°C) por um período de 3 semanas. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes, sendo as médias dos níveis de PCR encontradas foram de 4.72, 4.71 e 5.04mg/L, respectivamente. Outro estudo, realizado por Wilkins et al. (1998), também não encontrou diferenças significativas nos níveis de PCR de amostras armazenadas a temperatura de 4°C e -20°C por períodos de 5 e 25 meses respectivamente. Porém, um estudo (ISHIKAWA *et al.*, 2007) encontrou um aumento nas concentrações de PCR de amostras armazenadas por longos períodos de tempo (média de 13.8 anos) a uma temperatura de -80°C. Apesar deste aumento, os resultados encontrados após o período de armazenagem permaneceram correlacionados com os valores iniciais obtidos.

Portanto, estes estudos mostram que as amostras, se armazenadas corretamente, podem ser analisadas após um longo período de tempo. Além disso,

outros estudos avaliaram fatores que poderiam ter influência sobre os níveis de PCR presentes nas amostras, como o uso de diferentes anticoagulantes, repetidos processos de descongelamento e possíveis atrasos nos procedimentos que antecedem ao armazenamento das amostras.

Macy et al. (1997) avaliaram os níveis de PCR, através de ELISA, referentes a uma parcela da amostra utilizada em seu estudo (pelo menos 5 pacientes) para avaliar se o processo de descongelamento/recongelamento realizado até 4 vezes, tanto para soro ou plasma com diferentes tipos de anticoagulantes, interferia na mensuração dos níveis de PCR. Não foram encontradas diferenças significantes nas médias dos valores encontrados, indicando que PCR é estável em múltiplos ciclos de congelamentos e que diferentes anticoagulantes parecem não interferir nos níveis de PCR.

Em relação ao período prévio ao congelamento das amostras, atrasos de até 6 horas em temperatura ambiente no processo de manipulação das amostras até o seu congelamento tem um efeito muito pequeno e não significativo sobre os níveis de PCR (AZIZ *et al.*, 2003). Neste estudo, as amostras não apresentaram diferenças significativas nos níveis de PCR quando utilizados diferentes anticoagulantes (soro ou plasma) ou quando as amostras foram submetidas à uma seqüência de até 7 ciclos de congelamento/recongelamento. No entanto, após 10 ciclos, algumas amostras apresentaram níveis consideravelmente mais baixos (30% menores) de PCR em relação as amostras que foram descongeladas apenas 1 vez.

Mais recentemente, Hartweg et al. (2007) avaliaram o impacto das condições de armazenagem do sangue ou plasma nos níveis de PCR de 10 indivíduos saudáveis. Os níveis de PCR presente em amostras armazenadas a temperaturas de 4, 21 e 30°C por períodos de 1 a 5 dias e passando por 1 a 5 ciclos de congelamento foram comparados com amostras processadas imediatamente e armazenadas a -80°C. Utilizando um limite de variação de 10%, os níveis de PCR foram considerados estáveis durante os 5 dias em que foram armazenados em temperaturas de 4 e 21 °C tanto no plasma quanto no sangue. Para temperaturas de 30°C, as amostras foram consideradas estáveis até o limite de 1 e 2 dias a 30°C para plasma e sangue respectivamente. O processo de congelamento não interferiu na estabilidade dos níveis de PCR mesmo após as amostras serem submetidas a 5 ciclos.

## 5. VALORES DE NORMALIDADE

A PCR, juntamente com amilóide A-séica e  $\alpha$ 2-macroglobulina, é uma das proteínas de fase aguda que responde de forma mais intensa a injúrias ao organismo. A sua produção pode se elevar em 10.000 vezes, variando de valores inferiores a 50 $\mu$ g/l para valores superiores a 500mg/l, frente a uma injúria. A sua síntese se inicia muito rapidamente após um estímulo, onde a sua concentração aumenta acima de 5mg/l em aproximadamente 6 horas e chega ao pico ao redor de 48 horas após o estímulo. Outro fato é que a sua produção não ocorre apenas em situações de injúrias e, mesmo em condições de saúde, uma produção constante, porém em menores níveis, está presente (VIGUSHIN *et al.*, 1993).

Após a resolução da inflamação ou destruição tecidual, os níveis de PCR rapidamente decaem, apresentando uma meia-vida estimada em 4-9 horas (GEWURZ, 1982; JAYE e WAITES, 1997; YOUNG *et al.*, 1991) e um retorno aos valores iniciais em um período de 7 a 12 dias (GABAY e KUSHNER, 1999). Mudanças de fase aguda refletem a presença e intensidade da inflamação, e têm sido muito utilizado como um guia clínico para diagnóstico e tratamento de processos inflamatórios (GABAY e KUSHNER, 1999).

Em um estudo realizado por Macy *et al.* (1997), alguns resultados importantes foram encontrados. Por exemplo, os níveis de PCR se mantêm relativamente estáveis por um período de 6 meses. Foi também observado que um pequeno grupo de indivíduos apresentou níveis consistentemente mais elevados de PCR. Outro dado importante sobre os níveis individuais de PCR foi encontrado por Kayaba *et al.* (2000), os autores observaram que dos 368 indivíduos com idade entre 30 e 69 anos acompanhados por um período de 5 anos, 84% dos indivíduos classificados no menor quintil de PCR no baseline permaneceram nesta categoria após 5 anos, e 75 (51.4%) dos indivíduos que se encontravam inicialmente nos dois quintis mais elevados permaneceram com os maiores níveis de PCR durante o acompanhamento.

Ockene *et al.* (2001) analisaram os níveis de PCR de 113 indivíduos em cinco momentos com 90 dias de intervalo. Destes, 75 (66.4%) foram avaliados em todas as 5 oportunidades, 26 (23%) em 4 momentos e 12 (10.6%) em 3 momentos. Neste estudo, o desvio padrão entre os indivíduos foi de 1.66 mg/L e intra indivíduo foi de 1.19 mg/L. O índice de correlação intraclasses estimado para PCR foi de 0.66 ( 66%

da variação é explicada pela variação entre indivíduos e 34% pela variação intra indivíduo). Para a determinação da acurácia entre as duas primeiras mensurações de PCR, os valores foram divididos em 4 grupos: < 0.50, de 0.50 – 0.99, 1.00 – 1.99 e  $\geq 2.00$ mg/L. Um total de 71 dos 113 (62.8%) estavam em concordância, 28.3% tiveram alteração em uma categoria, 7% em duas e 1.8% em 3. Os dados encontrados para variabilidade e acurácia dos níveis de PCR foram similares aos encontrados para o colesterol total. Nos indivíduos que possuíam no mínimo 4 exames de PCR foi realizada uma análise similar, levando em conta a comparação entre as médias de 2 medidas aleatórias com a média de outras 2 medidas selecionadas também de forma aleatória. O uso de 4 medidas aumentou o percentual de concordância de 62.8% para 68%. A estabilidade encontrada para os níveis de PCR foi similar aos dados referentes aos níveis de colesterol total também mensurados neste estudo. Portanto, os níveis de PCR podem ser um marcador biológico útil para a predição de risco.

Campbell et al. (2003) baseados em um estudo realizado em 2002 pelo seu grupo (CAMPBELL *et al.*, 2002) em que apresenta uma grande variação intraindividual dos valores de PCR, questionaram os dados encontrados por Ockene I.S. et al, relatando que esta concordância encontrada para os níveis de PCR é espúria e atribuída à forma como os valores foram divididos em categorias e não em intervalo de quartis. Ressaltam, ainda, que a variação intraindividual para o colesterol foi de 18.2% e praticamente constante, e que esta variação para PCR foi de 44.2%, aumentando com o aumento da concentração de PCR.

Em resposta, os autores apresentam os dados referentes a uma distribuição em quartis, onde o percentual de concordância foi de 59.3% comparado com os 62.8% encontrados na análise original. Em relação às considerações a respeito das variações, o uso de uma transformação logarítmica na análise reduziu a variação de 44.2% para 21.7% e esse tipo de comportamento em relação a distribuição dos dados não é incomum na prática clínica, sendo encontrado por exemplo em triglicérides, que a despeito de sua distribuição é considerada uma medida importante.

## **6. NÍVEIS EM SAÚDE**

Existe uma certa dificuldade de se estabelecer valores médios normais de PCR para a população em geral. Isso se deve ao fato de que populações ou grupos de indivíduos estão expostos a diferentes fatores relacionados com a modulação dos níveis de PCR. Um exemplo é os achados obtidos por dois estudos, realizados em populações distintas, que procuram descrever os níveis de PCR através de médias geométricas. Estes estudos encontraram resultados bastante divergentes, sendo os níveis de PCR inferiores a 0.5 mg/L na população japonesa (ISHIKAWA *et al.*, 2007) a valores superiores a 3 mg/L em aborígenes da Austrália (WANG e HOY, 2006).

Outro fator que traz uma dificuldade na interpretação dos resultados é que estudos apresentam seus resultados de diferentes maneiras, sendo que os níveis de PCR são descritos em forma de média, mediana ou média geométrica. Para uma melhor interpretação e análise dos níveis normais de PCR nas diferentes populações, serão descritos os resultados obtidos nos principais estudos que apresentaram os níveis de PCR na forma de mediana e um estudo que apresentou seus resultados em forma de média que foi realizado no Brasil.

Na população européia, Imhof et al. (2003) utilizaram dados provenientes de 7 amostras transversais randomicamente selecionadas referentes à população geral da Alemanha, França e Escócia, contabilizando um total de 13.527 indivíduos. A mediana dos níveis de PCR de indivíduos com até 44 anos de idade foi de 0,6 e 1,1 mg/L para homens e mulheres que não faziam uso de anticoncepcionais respectivamente, e nos indivíduos com mais de 44 anos de idade a mediana foi de 1,2 mg/L em homens e 1,7 mg/L em mulheres. Neste mesmo estudo, encontraram que menos de 5% da população estudada tinha níveis de PCR maiores que 10 mg/L, no entanto cerca de um terço dos indivíduos tinham concentrações de PCR maiores que 3 mg/L.

Outro estudo foi realizado por Hutchinson et al. (2000), e avaliaram os níveis de PCR na população geral de duas cidades: Augsburg na Alemanha (2.291 homens e 2.203 mulheres com idades entre 25 e 74 anos) e Glasgow na Escócia (604 homens e 650 mulheres com idades entre 25 e 64 anos). A mediana dos valores encontrados variou de 0,75 a 2,40 mg/L nas diferentes faixas etárias, sendo aproximadamente 1mg/L nos pacientes mais jovens e 2 mg/L nos indivíduos mais velhos.

Em americanos, Macy et al. (1997) avaliou a concentração mediana de PCR em 143 indivíduos e encontrou uma mediana de 0,64mg/L e um intervalo interquartil

de 95% foi 0,08 – 3,11mg/L. Outro estudo (RIFAI e RIDKER, 2003) avaliou os dados provenientes de 4 estudos, totalizando 22,403 indivíduos adultos. Foram analisados os níveis de PCR de homens e mulheres (que não faziam uso de anticoncepcionais) com idades entre 40 e 84 anos. Os níveis de PCR nos percentis 25, 50, 75, 90 e 95 foi, em homens de 0.61, 1.52, 3.48, 6.61 e 9.14 mg/L e em mulheres 0.8, 1.5, 3.2, 6.05 e 8.55 mg/L. Menos de 5% dos indivíduos tinham níveis de PCR maiores que 10 mg/L.

Ainda nos EUA, Ford et al. (2004) avaliaram os níveis de PCR de 2205 mulheres com mais de 20 anos. Encontraram uma mediana da concentração de PCR de 2.7 mg/L, com uma variação de 0.1 a 296.0 mg/L. Aproximadamente 25% das mulheres tinham concentrações de PCR entre 3 e 10 mg/L.

Na população brasileira, Nazmi et al. (2008) avaliaram os níveis de PCR de 3827 indivíduos pertencentes a uma coorte constituída de 5914 indivíduos que representam 99% dos nascidos no ano de 1982 na cidade de Pelotas. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0.0001$ ) entre os gêneros, sendo que a média geométrica dos níveis de PCR referentes aos 1919 homens e 1908 mulheres avaliados foi de 0,89 (IC: 0,84-0,94) e 1,96 mg/L (IC: 1,85-2,09), respectivamente. Além disso, mulheres gestantes ( $n=93$ ), mulheres que utilizavam ( $n=445$ ) ou não utilizavam anticoncepcionais e não estavam grávidas apresentaram diferenças estatisticamente significantes ( $p<0.0001$ ) nos níveis médios de PCR, onde estes níveis foram maiores em gestantes, sendo de 3.90mg/L (IC: 3.11-4.90), seguidos de mulheres que utilizavam anticoncepcionais 2.88mg/L (IC: 2.58-3.22) e mulheres que não utilizavam anticoncepcionais e não estavam grávidas 1.66mg/L (IC: 1.54-1.78).

## **7. FATORES QUE ALTERAM OS NÍVEIS DE PCR**

Além das injúrias que afetam de forma mais intensa a resposta aguda do organismo como infecções (bacterianas, fúngicas ou virais), complicações alérgicas de infecções (febre reumática e eritema nodular), doenças inflamatórias (artrite reumatóide, artrite juvenil crônica, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, vasculite sistêmica, polimialgia reumática, doença de Reiter, doença de Crohn e febre mediterrânea familiar), necroses (infarto do miocárdio, embolização tumoral e pancreatite aguda), trauma (cirurgias, queimaduras e fraturas) e tumores malignos

(linfoma, carcinoma e sarcoma) (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003), outros fatores também alteraram em diferentes graus de intensidade os níveis de PCR.

Estudos mostram que fatores como características da síndrome metabólica (FROHLICH *et al.*, 2000), idade (HUTCHINSON *et al.*, 2000), terapia de reposição hormonal contendo estrogênio (RIDKER *et al.*, 1999), doenças cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 1997), contraceptivos orais (FRÖHLICH *et al.*, 1999), fumo (LOWE *et al.*, 2001), gestação (BELO *et al.*, 2005) e doença periodontal (PARASKEVAS *et al.*, 2008) estão relacionados com um aumento nos níveis de PCR. Outros fatores como consumo moderado de álcool (IMHOF *et al.*, 2001), aumento de atividade física (KOENIG *et al.*, 1999) e uso de estatinas (KLUFT e DE MAAT, 2002) estão relacionados a uma redução destes níveis.

Estes fatores devem ser levados em conta na realização de estudos que avaliam a PCR como um marcador biológico, pois podem ser responsáveis por alterações nos resultados encontrados.

## 7.1 IDADE E GÊNERO

Grupos de indivíduos mais velhos apresentaram maiores níveis de PCR em diferentes populações estudadas (HUTCHINSON *et al.*, 2000; IMHOF *et al.*, 2003; NAZMI *et al.*, 2008; SAITO *et al.*, 2003; WANG e HOY, 2006; WU *et al.*, 2002). (HUTCHINSON *et al.*, 2000) por exemplo, observou que a média dos níveis de PCR de indivíduos com idades entre 25 e 34 anos foi de aproximadamente 1mg/L, essas médias aumentavam positivamente em grupos de indivíduos com idades maiores, chegando a valores de aproximadamente 2mg/L em indivíduos com idade entre 65 e 74 anos.

Além da idade, o gênero também parece influenciar os níveis de PCR em algumas populações. Nos EUA, Khera *et al.* (2005) estudaram 2.749 indivíduos e encontraram uma mediana dos níveis de PCR de 3,3mg/L em mulheres e 1,8mg/L em homens ( $p < 0,001$ ). Essa associação também foi encontrada em um estudo realizado na população brasileira. Nazmi *et al.* (2008) avaliaram 1919 homens e 1908 mulheres e encontraram médias geométricas dos níveis de PCR de 0,89mg/L (0,84-0,94) e 1,96mg/L (1,85-2,09), respectivamente.

## 7.2 VARIAÇÃO SAZONAL

Dois estudos (CRAWFORD *et al.*, 2000; WOODHOUSE *et al.*, 1994), observaram que os níveis de PCR tiveram valores mais elevados no inverno, com pico dos níveis encontrados em março e final de fevereiro. Estes achados estão de acordo com (SUNG, 2006), que avaliou 18.445 coreanos aparentemente saudáveis. Neste estudo, a média dos níveis de PCR foi de 1.66 (2.15) mg/L, com uma variação sazonal significativa, sendo que o odds ratio encontrado foi de 1,196 (IC 95%, 1,024-1,396 p = 0,024) na primavera e 1,258 (IC 95%, 1,088-1,456 p = 0,002) no inverno em comparação com o verão.

Níveis mais elevados de PCR no inverno também foram encontrados por Lee *et al.* (2007), que avaliaram 48 indivíduos nas diferentes estações do ano, porém esta diferença não foi significativa.

Outros estudos recentes não encontraram esta variação sazonal (CHARURUKS *et al.*, 2005; FROHLICH *et al.*, 2002). Porém cabe ressaltar que estes resultados são provenientes da análise dos níveis de PCR de um pequeno número de indivíduos, sendo ainda que no estudo realizado por Charuruks estes resultados são baseados na análise de um pequeno subgrupo contendo 10 indivíduos pertencentes a amostra.

### 7.3 VARIAÇÃO DIURNA

Coletas de sangue realizadas em diferentes momentos do dia não têm influência nos níveis de PCR. Macy *et al.* (1997) encontraram que as medianas dos níveis de PCR de 9 indivíduos saudáveis oriundas de coletas de sangue realizadas pela manhã (às 8h45min) eram idênticas às medianas encontradas em amostras realizadas à tarde (às 15h45min). Esta ausência de alterações durante as diferentes horas do dia também foi encontrada em um estudo realizado por Meier-Ewert *et al.* (2001). Portanto, a utilização dos níveis de PCR pode ser realizada sem preocupação com a variação diurna.

### 7.4 USO DE ESTATINAS

Poucas drogas têm influência sobre os níveis de PCR, a menos que tenham influência na patologia responsável pelo estímulo da inflamação aguda. Um exemplo

de droga que pode influenciar os níveis de PCR são as estatinas, que entre as diferentes marcas e dosagem podem ter um efeito de redução de 20 a 40% nos níveis de PCR (KLUFT e DE MAAT, 2002).

## 7.5 ÁLCOOL

O etanol ou seus metabólitos pode modular a liberação de citocinas pelo tecido adiposo. Um possível mecanismo para esta modulação é que o consumo de álcool de forma moderada reduz a produção de IL-6 ou a ação desta citocina nos hepatócitos. Já quando o consumo de álcool está presente de forma exacerbada, como em doenças hepáticas causadas pelo álcool, altas concentrações de citocinas, entre elas a IL-6, são encontradas (MCCLAIN *et al.*, 1999)).

Dois estudos avaliaram esta possível associação. Imhof et al. (2001) realizaram uma análise dos dados referentes a 781 homens e 995 mulheres com idades compreendidas entre os 18-88 anos participantes do levantamento nacional de saúde (National Health Survey) realizado na antiga Alemanha Ocidental nos anos de 1987 e 1988. Quando comparados os níveis de PCR de grupos classificados conforme o consumo de álcool, o grupo que não ingeriu álcool e com ingestão pesada apresentaram concentrações de PCR mais elevadas do que bebedores moderados, esses achados foram estatisticamente significantes em homens e fracamente associado entre mulheres, mesmo após controle para idade, sexo, hábito de fumo, índice de massa corporal, história de hipertensão, colesterol HDL e LDL, classe social e status econômico.

Albert et al. (2003), com um desenho transversal, incluiu 1732 homens e 1101 mulheres que participaram do Pravastatin Inflammation / CRP Evaluation Study. A média de idade para homens e mulheres participantes foi  $60.9 \pm 13.1$  e  $63.4 \pm 12.5$  anos respectivamente. Os níveis de PCR foram menores em pessoas com ingestão moderada de álcool em comparação a ingestão leve ou ocasional. Os grupos foram classificados em 5 categorias de ingestão de álcool (sem álcool ou <1 dose mensal, de 1 a 3 doses por mês, de 1 a 4 doses por semana, de 5 a 7 doses semanais, e  $> 2$  doses por dia) e apresentaram medianas de PCR de 2,60 mg / L (intervalo interquartil [IIQ], 1,20 a 5,30 mg / L), 2,20 mg / L (IIQ, 1,00 a 4,40 mg / L), 1,70 mg / L (IIQ, 0,80 a 3,80 mg / L), 1,60 mg / L (IIQ, 0,80 a 3,30 mg / L), e 1,80 mg / L (IIQ, 0,80 a 2,90 mg / L), respectivamente. Na análise multivariada, a relação entre o

consumo de álcool e PCR permaneceu significativa após o controle para múltiplos fatores de risco cardiovascular tradicionais.

## 7.6 FATORES SOCIOECONÔMICOS E DIFERENÇAS RACIAIS/ÉTNICAS

Os mecanismos através dos quais fatores socioeconômicos podem afetar inflamação sistêmica não são claros. Porém, estudos têm consistentemente mostrado uma associação inversa e independente entre posição socioeconômica e eventos coronarianos (COOPER *et al.*, 2000; COOPER, 2001; WINKLEBY *et al.*, 1998), indicando uma possível correlação com marcadores sistêmicos.

Uma possível explicação seria o fato de que medidas socioeconômicas promovem uma medida de exposição a fatores de risco ambientais promovendo comportamentos de risco (restaurantes fast-foot ou falta de opções de comidas saudáveis) ou acesso diferencial a recursos de saúde (instalações médicas, locais para exercícios) que podem estar relacionados a inflamação (BOOTH *et al.*, 2001). Outra possível explicação, também provável, é que outros aspectos relacionados com medidas socioeconômicas menores, tais como a exclusão, o ruído, o desemprego, criminalidade, poluição e contribuir para o estresse crônico, que tem sido relacionado a um aumento na regulação de processos inflamatórios (MAIER e WATKINS, 1998; SEGERSTROM e MILLER, 2004).

Uma revisão sistemática (NAZMI e VICTORA, 2007) incluiu 32 estudos de base populacional que avaliaram os níveis de PCR e a sua relação com indicadores de posição socioeconômica e/ou raça/etnia. De 20 artigos, 19 encontraram uma associação inversa entre indicadores de posição socioeconômica e níveis de PCR e de 15 artigos, 14 encontraram diferenças entre raça/etnia, sendo que o aumento da pobreza e raça não branca estavam associados com elevados níveis de PCR. Um importante fator a se ressaltar é que a maioria dos estudos incluiu ajuste para potenciais variáveis que poderiam estar influenciando na cadeia causal das associações.

## 7.7 EXERCÍCIO FÍSICO

A atividade física ajuda a proteger contra inúmeras doenças crônicas. Os mecanismos biológicos plausíveis para explicar esta relação estão relacionados a

uma associação inversa com outros fatores como concentração de lipoproteína de alta densidade (HDL), pressão arterial, índice de massa corporal, intolerância à glicose e atividade fibrinolítica. Além disso, as pessoas que são fisicamente ativas têm, muitas vezes, outros comportamentos associados com saúde, como a diminuição das taxas de tabagismo e dieta saudável.

Estudos têm procurado avaliar uma possível associação inversa entre os níveis de atividade física e as concentrações PCR. Dufaux et al (1984) avaliaram os níveis de PCR de 459 atletas de diferentes modalidades esportivas e 85 indivíduos que não desenvolviam atividades físicas regulares. Encontraram que indivíduos que praticavam esportes regularmente apresentaram níveis significativamente menores de PCR do que indivíduos que não praticavam esportes regulares. Esta associação também é encontrada em outro estudo (KOENIG *et al.*, 1999) que incluiu 936 homens de 45 a 64 anos de idade. Encontraram que quanto mais tempo despendido para atividade física menores os níveis de PCR.

## 7.8 SÍNDROME METABÓLICA, OBESIDADE E DIABETES

A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de fatores relacionados principalmente com o acúmulo de gordura na região abdominal. A sua definição se dá pela presença de três ou mais dos seguintes fatores: (1) Circunferência da cintura superior a 102 cm em homem e superior a 88cm em mulheres, (2) contagem de triglicérides igual ou superior 150 mg/dL, (3) colesterol HDL maior que 40mg/dL em homens e maior que 50 mg/dL em mulheres, (4) pressão arterial igual ou superior a 130/85 mmHg e (5) glicemia em jejum igual ou superior a 110mg/dL (GRUNDY *et al.*, 2004).

O mecanismo pelo qual a síndrome metabólica interfere nos níveis de PCR ocorre por meio da modulação dos níveis de IL-6. A ativação da produção de IL-6 ocorre principalmente através de leucócitos, com uma contribuição através de fibroblastos e células endoteliais (HEINRICH *et al.*, 1990). Porém, alguns estudos mostraram que o tecido adiposo pode também ser responsável pela expressão de IL-6 e FNT- $\alpha$  (HOTAMISLIGIL *et al.*, 1995; PUROHIT *et al.*, 1995). Tanto estudos *in vitro* (KERN *et al.*, 1995), quanto *in vivo* (MOHAMED-ALI *et al.*, 1997) mostraram a capacidade de produção de IL-6 pelo tecido adiposo. Estima-se ainda que, em

sujeitos saudáveis, aproximadamente 30% do total das concentrações circulantes de IL-6 sejam originadas de tecido adiposo (MOHAMED-ALI *et al.*, 1997).

A associação entre fatores que caracterizam a síndrome metabólica e níveis de PCR foi avaliada por Frohlich *et al.* (2000). Neste estudo, foram avaliados 747 homens e 956 mulheres com idade entre 18-89 anos participantes do NHANES. Foram encontradas correlações estatisticamente significantes ( $p < 0.0001$ ) entre PCR e colesterol total ( $R=0.19$ ), triglicerídeos ( $R=0.19$ ), IMC ( $R=0.32$ ), glicemia em jejum ( $R=0.11$ ) e ácido úrico ( $R=0.14$ ), além de uma correlação negativa com HDL ( $R=0.13$ ) ( $p < 0.0001$ ). Quando os indivíduos foram classificados de acordo com a presença de 0-1, 2-3 e 4-7 características da síndrome metabólica, os níveis de PCR encontrados foram de 1.11, 1.27 e 2.16 mg/L, respectivamente. Esse resultado demonstrou uma tendência altamente significativa de indivíduos com mais características da síndrome metabólica apresentarem níveis maiores de PCR ( $P < 0.0001$ ).

Essa associação também foi encontrada por Ishikawa *et al.* (2007) em uma população japonesa. Foram avaliados 2.191 indivíduos, sendo que 109 foram classificados como tendo síndrome metabólica. O grupo de indivíduos classificado com síndrome metabólica apresentou uma mediana dos níveis de PCR de 0.312 mg/L e o grupo sem síndrome metabólica apresentou uma mediana de 0.122 mg/L, essas diferenças foram significativamente diferentes ( $p < 0.001$ ).

A associação entre medidas relacionadas a síndrome metabólica e níveis de PCR em indivíduos não diabéticos foi estudada por Yudkin *et al.* (1999). Foram avaliados os níveis de PCR de 107 indivíduos não diabéticos e encontrada uma relação entre os níveis de PCR e todas as medidas avaliadas relacionadas a obesidade. As correlações encontradas foram positivas entre PCR e triglicerídeos ( $r=0.27$ ,  $P < 0.01$ ), LDL ( $r=0.25$ ,  $P < 0.05$ ) e pressão sistólica ( $r=0.34$ ,  $P < 0.001$ ), e negativas entre PCR e HDL ( $r=0.21$ ,  $P < 0.05$ ) e sensibilidade a insulina ( $r=0.22$ ,  $P < 0.05$ ). Além disso, as concentrações de PCR foram relacionadas com IL-6 ( $r=0.37$ ,  $P < 0.0005$ ) e de FNT- $\alpha$  ( $r=0.46$ ,  $P < 0.0001$ ).

Aronson *et al.* (2004) acrescentaram que o principal fator relacionado com síndrome metabólica que está associado com um aumento de PCR é a obesidade. Quando presente obesidade, hipertensão, hiperglicemia, baixos níveis de HDL e intolerância a glicose, as medianas de PCR eram de 3.4 mg/l (1.8 – 5.5), 2.3 mg/l (1.2 – 4.5), 2.2 mg/l (1.3 – 2.2), 2.7 mg/l (1.4 – 4.9) e 2.3 mg/l (1.3 – 4.7),

respectivamente. Além disso, o IMC apresentou o maior coeficiente de correlação de Pearson com os níveis de PCR ( $r=0.39$ ).

Essa associação entre obesidade e PCR também é encontrada em outros estudos (CHAMBERS *et al.*, 2001; DANESH *et al.*, 1999; FORD, 1999).

Ford (1999), avaliou 16,573 indivíduos com mais de 19 anos e participantes do Third National Health and Nutrition Examination Survey. Após realizados ajustes para idade, sexo, raça ou etnia e educação, encontrou uma chance maior de indivíduos com maior IMC apresentarem concentrações elevadas de PCR (PCR acima do percentil 85). Quando comparado a indivíduos com IMC  $<25\text{kg/m}^2$ , indivíduos com IMC de 25 a  $<30$ , 30 a  $<35$ , 35 a  $<40$  e  $\geq 40\text{ Kg/m}^2$  apresentaram um odds ratio de 1.51 (95% IC 1.23–1.86), 3.19 (2.60–3.91), 6.11 (4.67–7.98) e 9.30 (6.43–13.46), respectivamente. Além disso, indivíduos diabéticos apresentavam uma maior chance de apresentar concentrações elevadas de PCR comparado a indivíduos sem diabetes, mesmo após ajuste para idade sexo, raça ou etnia, educação e IMC.

Chambers *et al.* (2001), avaliaram 1025 sujeitos saudáveis do sexo masculino com idades entre 35 e 60 anos. O estudo foi realizado no reino unido e incluiu 518 indianos e 507 europeus. Em ambos os grupos, os níveis de PCR eram maiores nos indivíduos com maior IMC. Entre os indianos o nível de PCR foi de 1.02 mg/L (DP= 0.52), 1.40 (DP= 0.60) e 2.37 (DP= 0.97) para IMC  $<25$ , 25 a 27 e  $\geq$  a 28, respectivamente. Os níveis de PCR encontrados no grupo europeu foram de 1.17 (DP: 0.60), 1.58 (DP: 0.66) e 2.67 (DP: 1.05) para IMC  $<25$ , 25 a 27 e  $\geq$  a 28, respectivamente. Sendo esta correlação estatisticamente significativa nos 2 grupos  $p<0.001$  e entre os grupos  $p=0.04$ .

## 7.9 USO DE HORMÔNIOS

Outra influência potencialmente importante, mais fisiológica do que físico-patológica, é sugerida pelos achados de que o uso de contraceptivos orais (FRÖHLICH *et al.*, 1999; KLUFT *et al.*, 2002) e terapia de reposição hormonal sistêmica pós menopausa (CUSHMAN *et al.*, 1999; DE VALK-DE ROO *et al.*, 1999; GILTAY *et al.*, 2000; RIDKER *et al.*, 1999; VAN BAAL *et al.*, 1999) estão associados com um aumento significativo dos níveis de PCR independentemente de qualquer sinal de dano tecidual inflamatório.

### 7.9.1 Terapia de reposição hormonal

O uso de terapia de reposição hormonal contendo estrogênio pode elevar os níveis de PCR (CUSHMAN *et al.*, 1999; DE VALK-DE ROO *et al.*, 1999; GILTAY *et al.*, 2000; VAN BAAL *et al.*, 1999). Esses resultados estão de acordo com os encontrados por (RIDKER *et al.*, 1999), que avaliaram em um estudo transversal os níveis de PCR referentes a 493 mulheres saudáveis, pós-menopausa e com uma média de idade de 51 anos. Como resultado, encontrou que a mediana de PCR foi quase 2 vezes maior em mulheres que faziam uso de terapia de reposição hormonal quando comparado a mulheres que não tomavam hormônios (2.7 versus 1.4 mg/L;  $P=0.001$ ). Em uma análise multivariada, a relação entre terapia de reposição hormonal e PCR permaneceu significativa após controle para IMC, idade, diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, consumo de álcool e cigarro ( $P=0.001$ ).

### 7.9.2 Contraceptivos orais

O estrogênio também está presente nos contraceptivos orais, e estudos (FRÖHLICH *et al.*, 1999; KLUFT *et al.*, 2002) avaliaram a sua relação com os níveis de PCR. Fröhlich *et al.* (1999) avaliaram 844 mulheres com idade entre 25 e 44 anos. Destas, 230 (27.3%) usavam contraceptivos orais e 614 (72.7%) não tomavam qualquer tipo de hormônios. Em uma análise multivariada incluindo idade, IMC, consumo de álcool e fumo, os níveis de PCR se mostraram quase 3 vezes maiores nas mulheres que usavam contraceptivos orais (2.59 vs. 0.81 mg/l,  $p<0.001$ ).

Um importante fato a ser ressaltado neste estudo é que os contraceptivos orais utilizados foram em 84% dos casos com baixa dosagem (contendo  $<50 \mu\text{g}$  etinilestradiol ou sendo preparações trifásicas), e em 58% dos casos usaram anticoncepcionais de Terceira geração contendo desogestrel, norgestimate ou gestodeno. Portanto, deve-se levar em conta também que, neste estudo, diferentes tipos de anticoncepcionais foram utilizados. Isso significa diferentes dosagem hormonais e, por conseqüência diferentes influências em relação aos níveis de PCR.

Por isso, mais recentemente, Kluff *et al.* (2002) avaliaram os efeitos de 2 contraceptivos orais contendo baixas dosagem hormonais. Foram incluídas 39 mulheres com idade entre 20 e 40 anos que utilizavam contraceptivos contendo 30

$\mu\text{g}$  de estrogênio (etinilestradiol) e 75  $\mu\text{g}$  de gestodeno ou 150  $\mu\text{g}$  de desogestrel. Foram mensurados os níveis de PCR nos períodos referentes ao 3°, 6° e 12° ciclo menstrual (21–35 dias). Um aumento nos níveis de PCR foi encontrado para as duas dosagens, apresentando um coeficiente de variação de 45%, 51%, e 41% para a variação entre os ciclos 3 a 6, 3 a 12 e 6 a 12, respectivamente.

## 7.10 FUMO

A exposição ao fumo apresenta um impacto significativo no sistema imunológico. Componentes presentes no cigarro como nicotina, hidrocarbonetos, monóxido de carbono e moléculas de nitrogênio modulam a resposta inflamatória do organismo. Além disso, esse efeito pode persistir por décadas após o fim da exposição (STAMPFLI e ANDERSON, 2009).

Com o objetivo de avaliar o impacto do fumo nos níveis de PCR, Bazzano et al. (2003) utilizaram dados referentes aos indivíduos participantes do NHANES e compararam os níveis de PCR de indivíduos fumantes ( $n=4187$ ), ex-fumantes ( $n=4791$ ) e nunca fumantes ( $n=8375$ ). Fumantes apresentavam níveis elevados de PCR quando comparados a nunca fumantes mesmo após controle para diversos fatores de risco cardiovasculares. Diferenças significantes ( $p<0.001$ ) foram encontradas entre os grupos para o percentual de indivíduos com níveis de PCR entre 2.2 a 9.9 mg/L e maiores que 10mg/L, onde os maiores percentuais encontrados foram de 32.1% e 10% no grupo fumantes, seguido por 28.7% e 7.5% no grupo ex-fumantes e 25.1% e 6% no grupo nunca fumantes, respectivamente. Essa associação encontrada entre fumo e níveis de PCR está de acordo com os resultados de outros estudos (BERMUDEZ *et al.*, 2002; NAZMI *et al.*, 2008; ROHDE *et al.*, 1999).

Outro importante fator é que essa associação está mais relacionada ao tempo de exposição ao cigarro (pack-years) e não aos anos apartir da cessação do hábito de fumar. Estudos realizados por Lowe et al. (2003; 2001) encontraram um aumento significativo nos níveis de PCR que permanece mesmo 10 anos após a cessação do hábito de fumar. Rumley et al. (2006) mostraram que os níveis de PCR permanecem significativamente aumentados após 10 a 19 anos e não retornam aos níveis de nunca fumantes mesmo após 20 anos e a redução esta relacionada ao número de cigarros fumados.

## 7.11 GESTAÇÃO

A gestação normal está associada com profundas mudanças inflamatórias (REBELO *et al.*, 1995), onde os níveis de PCR variam com o decorrer da gestação (HWANG *et al.*, 2007). As causas destas alterações nos níveis de PCR ainda não estão totalmente esclarecidas e diferentes momentos da gestação estão relacionados a diferentes fatores que podem modular a resposta inflamatória da gestante. Algumas hipóteses podem ser sugeridas visando justificar essas alterações.

Nos períodos iniciais da gestação (6 semanas) existe um aumento na quantidade de monócitos circulantes (SMARASON *et al.*, 1986). Possivelmente, este fato é devido a liberação de hormônios corticotróficos e de  $\beta$ HCG (subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana) neste período gestacional (KOSAKA *et al.*, 2002). Os monócitos presentes irão então induzir um aumento na produção de IL-6 (DIEHL e RINCON, 2002) e este aumento irá estimular a produção de PCR (VOLANAKIS, 2001).

Com o decorrer da gestação ocorre uma alteração nos níveis hormonais, onde os níveis de estrógenos são aumentados. Esta elevação tem por objetivo modular o sistema imune da gestante, viabilizando a presença do feto. Conseqüentemente, essas alterações podem aumentar os níveis de PCR durante a gestação (ROSSI *et al.*, 2004).

Em períodos mais avançados da gestação, o aumento dos níveis de PCR pode estar relacionado com o estímulo inflamatório desencadeado pelo processo de necrose relacionado ao envelhecimento da placenta (ROMEM e ARTAL, 1985).

Uma diferença nos níveis de PCR entre gestantes e não gestantes também foi encontrada em períodos iniciais da gestação (4 semanas) por Sacks *et al.* (2004), que avaliaram os níveis de PCR de pacientes que procuraram auxílio de uma clínica de inseminação artificial para engravidar. Neste estudo, 40 pacientes ficaram grávidas e 95 não conseguiram engravidar. Para confirmar a gestação, métodos de mensuração avaliando um aumento nos níveis de  $\beta$ HCG ( $>2$  IU/ml) e a detecção de batimento cardíaco através de ultrassom foram utilizados. A mediana dos níveis de PCR antes do início do estudo estava abaixo de 2mg/l, sem diferenças significantes entre os grupos. No período referente a 4 semanas de gestação, as medianas de

PCR foram de 1.495 (variação de 0.4 a 11.69) para as mulheres que não engravidaram e de 3.68 (variação de 0.71 a 35.1) para as que engravidaram ( $p < 0.0001$ ). Fatores como o IMC e fumantes estavam distribuídos igualmente entre os grupos e as mulheres que não engravidaram tinham uma média de idade significativamente maior que mulheres que engravidaram. Estes resultados mostram que uma resposta inflamatória aumentada está presente em um período inicial da gestação.

Diferenças nos níveis de PCR em mulheres gestantes e não gestantes também foram observadas por Belo et al. (2005). Neste estudo foram realizadas análises longitudinais de 23 gestantes nos diferentes trimestres da gestação e comparados com 24 não gestantes. Os resultados para os níveis de PCR foram apresentados em forma de gráfico do tipo boxplot, onde as medianas do grupo não gestante era de aproximadamente 1mg/L e das gestantes de aproximadamente 3mg/L. Os intervalos interquartis foram menores no grupo de não gestantes, sendo que nas gestantes esse intervalo foi maior no primeiro trimestre de gestação e reduzia nos trimestres seguintes. Como resultado, encontraram que as gestantes apresentam níveis de PCR significativamente maiores ( $p < 0,001$ ) em todos os trimestres da gestação quando comparado a não gestantes. Os resultados mostraram que 52.2% ( $n=12$ ) das gestantes apresentaram flutuações, 30.4% ( $n=7$ ) mostraram reduções progressivas e 17.4% ( $n=4$ ) apresentaram um aumento progressivo nos níveis de PCR durante a gestação. Os autores relatam ainda que foi realizado um pareamento para peso, que as gestantes eram significativamente mais velhas que não gestantes e que outros fatores não foram controlados. Estes fatos podem ter influenciado os resultados.

Com o objetivo de estabelecer valores de referência de PCR durante uma gestação normal, Hwang et al. (2007) mensuraram os níveis de PCR de gestantes em diferentes momentos. Todos os indivíduos incluídos neste estudo eram não fumantes e sem história prévia de diabetes, hipertensão, doenças infecciosas sintomáticas e doença renal. Além disso, as análises deste estudo foram realizadas por subgrupos pareados para IMC e idade. As gestantes foram divididas em 4 grupos: Grupo 1: 5-9 semanas de gestação [ $n=58$ ], Grupo 2: 15-20 semanas de gestação [ $n=63$ ], Grupo 3: 24-30 semanas de gestação [ $n=34$ ] e Grupo 4: 30-39 semanas de gestação [ $n=47$ ]. Como resultado, encontraram que a mediana (variação) dos níveis de PCR foi de 0.76mg/L (0.16-13.61) no grupo 1, 1.53 (0.39–

20.31) no grupo 2, 2.08 (0.50–9.45) no grupo 3 e 2.28mg/L (0.44-8.11) no grupo 4. Foi realizado um teste ANOVA para avaliar o aumento dos níveis encontrados do grupo 1 até o grupo 4, mostrando um resultado estatisticamente significativo ( $p=0.041$ ). Comparações entre os grupos pelo teste de Tukey mostraram diferenças significantes apenas entre o grupo 1 e o grupo 4 ( $p=0.037$ ).

Estes estudos foram realizados durante o período gestacional normal, porém outros estudos avaliaram a correlação entre os níveis de PCR e algumas situações que podem estar presentes mais tardiamente na gestação, como pré-eclâmpsia (TERAN *et al.*, 2001), ruptura de membrana complicadas por corioamnionite (YOON *et al.*, 1996) e trabalho de parto prematuros (HVILSOM *et al.*, 2002).

### 7.11.1 Gestação com parto prematuro

Estudos avaliando a associação entre níveis elevados de PCR e nascimentos prematuros se baseiam no mecanismo inflamatório relacionado com o início do parto pretermo. Os eventos que levam ao parto envolvem a ativação prematura da membrana decídua e, através dela, há a secreção aumentada de citocinas. Estas citocinas estimulam a produção de prostaglandinas que induzem contrações do miométrio e aumentam a secreção de metaloproteinases. (GOLDENBERG, 2002; LOCKWOOD e KUCZYNSKI, 2001)

Hvilsom *et al.* (2002), em um estudo de caso controle pareado avaliaram a utilização da PCR como um biomarcador para prematuridade. Foram mensurados os níveis de PCR de 84 gestantes que tiveram como desfecho o nascimento prematuro comparadas com 400 gestantes que tiveram parto a termo. Foi realizada uma coleta de sangue durante o segundo trimestre de gestação e os resultados mostraram que gestantes com níveis de PCR maiores que 5.6mg/L, 6.6mg/L, 7.6mg/L, 9.9mg/L e 16.4mg/L tinham um odds ratio para parto prematuro de 1.7 (95% IC 1.0-2.7), 1.9 (95% IC 1.1-3.2), 2.0 (95% IC 1.2-3.5), 1.9 (95% IC 1.0-3.7) e 1.9 (95% IC 0.8-4.4) respectivamente.

Em outro estudo de caso controle, Pitiphat *et al.* (2005) avaliaram os níveis de PCR entre gestantes que tiveram parto a termo (> 37 semanas), parto prematuro (32 a 37 semanas) e parto muito pretermo (< 32 semanas). Os grupos foram pareados para idade, etnia e fumo. Como resultado, encontraram que a mediana da concentração de PCR foi maior em mulheres que tiveram parto muito prematuro

(5mg/L) quando comparada com as que tiveram parto prematuro (2,8mg/L) e das que tiveram parto a termo (2,4mg/L), porém esta diferença somente foi significativa entre as mulheres que tiveram parto muito prematuro e as que tiveram parto a termo. Os autores relatam ainda que concentrações de PCR  $\geq 8$  mg/L estavam associadas com um aumento de mais de 2 vezes no risco de parto prematuro (OR=2.55, 95% IC: 1.05, 6.02).

Recentemente, Lohsoonthorn et al. (2007) avaliaram, em mulheres participantes de uma coorte (Omega Study), a relação entre a PCR em um momento precoce da gestação (13ª semana de gestação) e nascimento prematuro. Foram comparados os valores de PCR entre as gestantes que tiveram parto prematuro (n=146) e gestantes com parto a termo (n=1623). A mediana da concentração de PCR no soro foi maior no grupo com parto prematuro (4.44mg/L) do que no grupo com parto a termo (3.92 mg/L). Quando os níveis de PCR foram divididos em diferentes quartis (<2.0 mg/L, 2.0-3.9 mg/L, 4.0-7.4 mg/L,  $\geq 7.5$  mg/L), foi encontrado um odds ratio para prematuridade de 2.04 (1.13 – 3.69) no quartil com as concentrações mais elevadas de PCR ( $\geq 7,5$ mg/L).

Com o objetivo de avaliar se a periodontite está associada com o aumento de PCR em gestantes, Pitiphat et al. (2006) selecionaram a partir do projeto VIVA, 35 gestantes com periodontite (pelo menos 1 sitio com perda óssea alveolar  $\geq$  que 3mm) e 66 gestantes saudáveis. As participantes foram pareadas para idade e etnia. As amostras de sangue foram coletadas em um momento inicial da gestação (entre a 6ª e 15ª semanas de gestação) e avaliadas por uma técnica de alta sensibilidade para mensuração de PCR. Encontraram como resultado que gestantes com periodontite têm um nível de PCR 65% maior que gestantes saudáveis mesmo quando controlado para fatores como idade, etnia, IMC antes da gestação, álcool, nível de escolaridade, renda familiar e idade gestacional no momento da coleta de sangue. Os autores concluíram que a PCR pode potencialmente mediar a associação entre periodontite e desfechos adversos na gestação.

## 7.12 DOENÇA PERIODONTAL

As doenças periodontais têm como fatores etiológicos os biofilmes supra e subgingival que colonizam as superfícies dentárias e, após a colonização e maturação, liberam substâncias que ativam o sistema imuno-inflamatório do

hospedeiro (PAGE e KORNMAN, 1997). Em decorrência deste processo, ocorre um aumento nos níveis de vários mediadores inflamatórios, entre eles estão citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), que são as principais responsáveis pela elevação dos níveis de PCR.

Estudos transversais mostram uma associação entre níveis elevados de PCR e a presença de inflamação periodontal (AMAR *et al.*, 2003; BIZZARRO *et al.*, 2007; BUHLIN *et al.*, 2003; FREDRIKSSON *et al.*, 1998; HAVEMOSE-POULSEN *et al.*, 2006; LOOS *et al.*, 2000; NOACK *et al.*, 2001; SALZBERG *et al.*, 2006). Estes estudos utilizaram diferentes critérios de seleção das pacientes para classificar os grupos com e sem doença periodontal. Entre os critérios utilizados estão a perda de inserção (BUHLIN *et al.*, 2003; FREDRIKSSON *et al.*, 1998; HAVEMOSE-POULSEN *et al.*, 2006; NOACK *et al.*, 2001; SALZBERG *et al.*, 2006), perda óssea alveolar mensurada através de radiografias (BIZZARRO *et al.*, 2007; LOOS *et al.*, 2000) ou profundidade de sondagem (AMAR *et al.*, 2003). Destes, apenas três (LOOS *et al.*, 2000; NOACK *et al.*, 2001; SALZBERG *et al.*, 2006) fizeram algum controle para possíveis variáveis confundentes. Apesar disso, todos encontram diferenças significantes entre pacientes com algum nível de doença e pacientes classificados como sem doença.

Poucos estudos avaliam o efeito do tratamento periodontal sobre os níveis de PCR. Nestes estudos, a profundidade de sondagem assume o papel de principal critério utilizado para classificação de doença. Os resultados apresentam uma pequena (D'AIUTO *et al.*, 2005; D'AIUTO *et al.*, 2006; SEINOST *et al.*, 2005) ou nenhuma (TONETTI *et al.*, 2007) redução nos níveis de PCR.

Com o objetivo de revisar e avaliar as evidências referentes aos níveis de PCR em pacientes com doença periodontal e o impacto do tratamento periodontal sobre estes níveis, uma revisão sistemática e meta-análise foi realizada por (PARASKEVAS *et al.*, 2008). Para isso, uma criteriosa seleção resultou na inclusão de 18 artigos na revisão sistemática e 13 artigos na meta-análise.

A meta-análise foi composta por duas análises principais. A primeira visando comparar os níveis de PCR de indivíduos com e sem doença periodontal. Esta análise incluiu inicialmente 10 artigos com desenho do tipo caso-controle. Porém, após a realização de uma análise dos resultados incluindo estes 10 artigos, foi observado que dois artigos contribuíam substancialmente na heterogeneidade de importantes fatores relacionados com os níveis de PCR (principalmente gênero e

fator socioeconômico). Estes artigos foram excluídos e uma nova análise contendo 8 artigos (AMAR *et al.*, 2003; BIZZARRO *et al.*, 2007; BUHLIN *et al.*, 2003; FREDRIKSSON *et al.*, 1998; HAVEMOSE-POULSEN *et al.*, 2006; LOOS *et al.*, 2000; NOACK *et al.*, 2001; SALZBERG *et al.*, 2006) foi realizada.

Cabe destacar que dos oito estudos de associação incluídos na meta-análise final dois deles avaliaram periodontites agressivas (HAVEMOSE-POULSEN *et al.*, 2006; SALZBERG *et al.*, 2006). Além disso, os demais artigos utilizaram diferentes critérios de definição de doença periodontal. Este fato pode contribuir nos resultados encontrados tendo em vista que a seleção de uma amostra através de critérios mais rigorosos de doença pode apresentar níveis mais elevados de PCR.

Porém, a despeito dos diferentes critérios de definição de doença periodontal, diferenças nas médias de idade, no número de pacientes incluídos e uma diferença no controle para possíveis variáveis confundentes, foram encontradas diferenças significantes entre os pacientes que tinham doença periodontal e os pacientes do grupo controle.

Os resultados mostraram que, na maioria das vezes, pacientes com periodontite têm níveis de PCR maiores que 2,1mg/L, e a diferença média dos níveis de PCR entre pacientes e controles foi de 1.56mg/L ( $p < 0.00001$ ).

A segunda análise visava avaliar o impacto do tratamento sobre os níveis de PCR. Apenas estudos contendo avaliações com mais de um mês de acompanhamento foram incluídos. Após a avaliação de outros importantes critérios metodológicos foram selecionados 3 artigos, sendo que um deles foi excluído por não apresentar o valor das médias (DP) pós-tratamento periodontal.

Em relação aos artigos selecionados, ambos utilizavam alguma forma de uso de antibióticos. Ambos estudos realizaram tratamento periodontal em conjunto com uso de antibióticos, sejam eles locais (minociclina) (D'AIUTO *et al.*, 2005) ou sistêmicos (amoxicilina + ácido clavulânico e metronidazol) (SEINOST *et al.*, 2005). Assim, observa-se nesta meta-análise a ausência de artigos metodologicamente adequados que avaliem o impacto de um tratamento periodontal não cirúrgico sem o uso de antibióticos.

Nestes estudos, apesar de cuidados metodológicos como randomização, forma de alocação nos diferentes grupos, cegamento, acompanhamento dos pacientes e controle para variáveis confundentes, a ausência de dados reportando

com mais clareza os resultados do tratamento periodontal dificulta a interpretação das diferenças encontradas entre os diferentes tratamentos realizados.

Como resultado, essa meta-análise realizada nestes dois artigos restantes concluiu que ocorre uma redução de 0.50mg/L (95% IC: 0.08-0.93 e  $p=0.02$ ) nos níveis de PCR pós-tratamento periodontal em comparação com os níveis iniciais.

As conclusões finais desta meta-análise mostram que indivíduos com doença periodontal apresentam níveis mais elevados de PCR do que pacientes saudáveis. Em relação ao impacto do tratamento periodontal sobre estes níveis, existem poucas evidências de qualidade mostrando que exista uma redução dos níveis de PCR.

Após a realização desta meta-análise, um estudo realizado por Behle et al. (2009) avaliou o efeito do tratamento periodontal completo sem o uso de antibióticos sobre vários mediadores inflamatórios presentes no soro. Foram incluídos 30 indivíduos (16 mulheres e 14 homens) com média de idade de 43.3 anos (DP:13.3 e variação de 14-77 anos) classificados com periodontite severa. Foi realizado exame periodontal completo uma semana antes do início do tratamento periodontal e 4 semanas após o término do tratamento periodontal. O tratamento foi realizado em até 6 semanas por dois periodontistas e consistia em instrução de higiene oral, raspagem e alisamento radicular, cirurgia periodontal e extrações dentárias de acordo com a necessidade do paciente. O tratamento periodontal resultou em uma redução de sangramento subgengival de 82.6% ( $\pm 14.7$ ) para 26.5% ( $\pm 9.8$ ), sítios com PS $\geq 6$ mm de 79.7% ( $\pm 30.5$ ) para 11.6% ( $\pm 8.8$ ) e PS média de 4.5mm ( $\pm 0.9$ ) para 2.7mm ( $\pm 0.5$ ). Essa melhora nos parâmetros clínicos periodontais foi acompanhada por uma redução não significativa da média de PCR de 6.7mg/l para 6.0mg/L e da mediana de 3.2 para 2.3mg/l.

A PCR apresentou uma média de mudança nos níveis entre os exames inicial e final de -23% (min. -76% e máx. 714%), sendo que 14% dos indivíduos apresentaram um aumento de  $\geq 25\%$  nos níveis de PCR e 43% apresentaram uma redução de  $\geq 25\%$  nos níveis de PCR. Portanto, apesar de em média os indivíduos apresentarem uma redução dos níveis de PCR devido ao tratamento periodontal, indivíduos respondem de diferentes formas, apresentando grupos que mostram reduções, indivíduos que se mantêm estáveis e uma parcela menor de indivíduos que apresentam aumento nos níveis sistêmicos de PCR após o tratamento periodontal. Devido a falta de um grupo controle que não recebeu tratamento

periodontal, não é possível afirmar que essa variação é unicamente devido ao tratamento periodontal.

Como pode ser observado, a PCR é um importante marcador de inflamação e o seu estudo tem sido objeto de um número significativo de publicações em diferentes áreas do conhecimento. Em Odontologia, o estudo dos efeitos de diferentes processos sobre a PCR ainda é incipiente. Nesse sentido, é recomendável que se possa sistematicamente estudar o impacto de desordens e de seus tratamentos sobre a PCR sistêmica.

## **8. OBJETIVO**

O objetivo desta dissertação foi comparar as alterações nos níveis sistêmicos de PCR em gestantes que receberam ou não tratamento periodontal sistemático.

## 9. ARTIGO

### O EFEITO DO TRATAMENTO PERIODONTAL SOBRE OS NÍVEIS DE PROTEÍNA C-REATIVA DURANTE A GESTAÇÃO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

José Mariano da Rocha

Patrícia Weidlich

Carlos Heitor Cunha Moreira

Tiago Fiorini

Marta Liliana Musskopf

Paulo Jaconi Saraiva

Rui Vicente Oppermann

Cassiano Kuchenbecker Rösing

#### Resumo

**Introdução:** O período gestacional e as doenças periodontais estão associados com alterações nos níveis de proteína C-Reativa (PCR). O objetivo deste estudo foi comparar os níveis sistêmicos de PCR em gestantes que receberam ou não tratamento periodontal.

**Materiais e métodos:** Oitenta e nove gestantes receberam tratamento periodontal durante (grupo teste, n=44) ou após a gestação (grupo controle, n=45). Inicialmente foi realizado um exame periodontal completo em um momento anterior à 20ª semana de gestação. O exame final foi realizado entre a 26ª e a 28ª semanas de gestação, pelo menos 30 dias após o término do tratamento periodontal no grupo teste. As pacientes do grupo teste receberam tratamento periodontal que incluiu raspagem e alisamento supra e subgengivais e instrução para higiene bucal. Consultas de controle para deplacagem profissional e instrução de higiene bucal foram realizadas após o tratamento até o exame final, de acordo com necessidades individuais.

**Resultados:** O tratamento periodontal foi eficaz na redução média do índice de placa, índice de sangramento, cálculo supragengival, profundidade de sondagem e sangramento periodontal ( $p < 0.001$ ). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos nos níveis de PCR nos exames inicial e final ( $p = 0.06$  e  $p = 0.19$ , respectivamente). A redução média encontrada nos níveis de PCR foi de 1.93mg/L ( $\pm 9.69$ ) e 0.44mg/L ( $\pm 5.44$ ) nos grupos teste e controle, respectivamente. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas ( $p = 0.38$ ).

**Conclusão:** O tratamento periodontal durante a gestação reduz significativamente os parâmetros clínicos periodontais. Esta melhora clínica não apresenta um impacto significativo sobre os níveis sistêmicos de PCR.

**Palavras chave:** Tratamento periodontal, gestação, proteínas de fase aguda

## Introdução

Recentemente, uma associação entre doenças periodontais e parto prematuro tem sido demonstrada. A plausibilidade para esses resultados é o possível aumento de mediadores inflamatórios ocasionado pelas doenças periodontais (WILLIAMS *et al.*, 2000). Ensaio clínico randomizado avaliando o efeito do tratamento periodontal durante a gestação sobre os índices de prematuridade têm encontrado resultados divergentes (JEFFCOAT *et al.*, 2003; LOPEZ *et al.*, 2005; LOPEZ *et al.*, 2002; MICHALOWICZ *et al.*, 2006; OFFENBACHER *et al.*, 2009). A qualidade do tratamento periodontal e o impacto deste tratamento sobre os níveis de mediadores inflamatórios sistêmicos durante a gestação são fatores fundamentais na avaliação da influência do tratamento periodontal sobre desfechos adversos na gestação (ARMITAGE, 2008).

Um importante marcador biológico utilizado para avaliar a presença de inflamação sistêmica, principalmente na avaliação em relação ao risco de infarto do miocárdio é a proteína C-reativa (PCR) (PEARSON *et al.*, 2003). A PCR é uma proteína plasmática de fase aguda produzida pelos hepatócitos (BLACK *et al.*, 2004). A sua produção é elevada frente a um processo inflamatório (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003), sendo que após a resolução da inflamação os níveis de PCR rapidamente decaem, retornando aos valores iniciais em um período de 7 a 12 dias (GABAY e KUSHNER, 1999). Entre as suas funções, está a de induzir a síntese de citocinas como Interleucina (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e fatores teciduais como fator de necrose tumoral  $\alpha$  em monócitos, amplificando a resposta inflamatória (CERMAK *et al.*, 1993). A sua mensuração é através de métodos automatizados de alta sensibilidade (HsCRP) como imunonefelometria e imunoturbidimetria, que são métodos de fácil execução e de baixo custo.

Estudos transversais apresentam uma forte evidência de associação entre níveis elevados de PCR e inflamação periodontal. Porém, poucos estudos avaliam o impacto do tratamento periodontal sobre estes níveis (PARASKEVAS *et al.*, 2008).

Além disso, gestantes apresentam níveis de PCR mais elevados do que mulheres não gestantes (BELO *et al.*, 2005; NAZMI *et al.*, 2008). Gestantes com periodontite têm níveis de PCR maiores que gestantes saudáveis (PITIPHAT *et al.*, 2006). Este aumento de mediadores inflamatórios sistêmicos pode ser um potencial mediador da associação entre periodontite e desfechos adversos na gestação.

O objetivo deste estudo foi comparar as alterações nos níveis sistêmicos de PCR em gestantes que receberam ou não tratamento periodontal sistemático.

## **Materiais e Métodos**

### **Delineamento do estudo**

O presente estudo é uma análise secundária de dados referentes a um ensaio clínico randomizado que avalia a relação entre doenças periodontais e nascimento de bebês prematuros e com baixo peso ao nascer (WEIDLICH, 2009).

### **População do estudo**

Gestantes que procuraram atendimento pré-natal no HMIPV, um hospital-maternidade da rede pública de saúde de Porto Alegre, e que atenderam a anúncio veiculado em jornais e televisão, compuseram a amostra do estudo. Após contato com as enfermeiras responsáveis pelo atendimento pré-natal no hospital, as pacientes com idade gestacional inferior a 20 semanas foram encaminhadas para o setor de Odontologia. O recrutamento para o estudo foi realizado ao longo de 25 meses (maio/2006 a junho/2008). Para ser incluída, a gestante deveria apresentar entre 18 e 35 anos de idade e possuir ecografia indicando idade gestacional igual ou inferior a 20 semanas. Gestantes com gravidez múltipla, em uso de aparelho ortodôntico e apresentando indicação de profilaxia antibiótica para tratamento odontológico foram excluídas.

### **Cálculo amostral**

O cálculo amostral referente ao ensaio clínico randomizado para avaliar o impacto do tratamento periodontal sobre a prevalência de prematuridade resultou

em 143 gestantes para cada grupo experimental. A fim de garantir o número de gestantes em cada grupo, foi estimada taxa de desistência de 25%, o que totalizou 357 pacientes. Esse cálculo utilizou como base os dados de prevalência de prematuridade da cidade de Porto Alegre em 2004 (10,7%), extraído do banco de dados do Ministério da Saúde, estimando-se uma redução decorrente do tratamento da doença periodontal para 1,6% (LOPEZ *et al.*, 2002) e um erro tipo I de 5% e tipo II de 20%.

### **Desenvolvimento experimental**

O presente estudo avaliou os dados referentes a 89 gestantes que participaram de um ensaio clínico randomizado (WEIDLICH, 2009) e que realizaram coletas de sangue nos exames 1 e 2. A figura 1 mostra o fluxograma de inclusão das gestantes no presente estudo.

### **Randomização**

As pacientes foram aleatoriamente alocadas para os grupos teste ou controle através de randomização estratificada em bloco. O critério para estratificação foi hábito de fumar, sendo considerada fumante a gestante que estivesse fumando no momento da entrevista mais de cinco cigarros por dia.

A tabela de randomização foi gerada por software específico (Random Allocation Software) e o sigilo da alocação foi mantido pelo uso de envelopes opacos lacrados e numerados em série.

### **Intervenção**

As gestantes do grupo teste receberam tratamento periodontal que compreendeu remoção de cálculo, selamento de cavidades cariosas, adaptação de restaurações, exodontia de restos radiculares, remoção profissional de placa bacteriana e instrução, treinamento e motivação para higiene bucal. Após o tratamento da gengivite, os dentes que permaneciam com sangramento periodontal receberam raspagem e alisamento radicular subgengival sob anestesia local com o uso de instrumentos manuais. Após o término do tratamento, as pacientes foram

agendadas para consultas de manutenção pelo menos mensais ou de acordo com necessidades individuais. O objetivo dessas consultas foi a manutenção de controle de placa adequado pelas pacientes e os procedimentos realizados em cada consulta compreendiam remoção profissional de placa bacteriana e instrução, treinamento e motivação para higiene bucal.

As gestantes do grupo controle receberam o tratamento odontológico rotineiramente oferecido pelo Hospital, que compreendeu remoção de cálculo supragengival e profilaxia profissional em uma única sessão e resolução dos casos com queixa de dor. Neste grupo, o tratamento periodontal foi realizado após o parto. Todos os tratamentos foram realizados por dois periodontistas.

A seleção das pacientes, o tratamento odontológico e as consultas de manutenção foram realizadas no setor de odontologia do HMIPV, localizado ao lado dos consultórios onde se realizava o pré-natal.

## **Instrumentos de avaliação**

### **Registros de dados maternos**

O questionário foi composto por dados de identificação, dados demográficos, dados socioeconômicos, hábitos e comportamentos, história médica e odontológica (ANEXO 1). O questionário foi previamente testado e aplicado para cada gestante por entrevistadores treinados. A reprodutibilidade das informações obtidas com a entrevista foi realizada a partir da repetição de questões-chave em 10% da amostra com um intervalo de uma semana ( $Kappa=0.79$ ).

Ao longo do estudo, as intercorrências gestacionais como infecções do trato geniturinário, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, uso de medicações e hospitalizações durante a gestação foram registradas a partir de entrevista com as pacientes e do registro nos prontuários médicos (ANEXO 3).

### **Avaliação clínica periodontal**

O exame clínico compreendeu exame periodontal, CPOD, coleta de placa supra e subgengival e coleta de fluido gengival. Foi realizado por três examinadores

treinados e calibrados e os dados anotados por assistente treinado em fichas específicas (ANEXO 4).

O exame periodontal foi realizado em seis sítios por dente em todos os dentes, excluindo-se terceiros molares, com sonda periodontal NCP 15 (Neumar, NCP 15, São Paulo, Brasil). O exame consistiu do Índice de Placa de Silness e Løe (SILNESS e LOE, 1964), Índice Gengival de Løe e Silness (LOE, 1967), registro da presença de cálculo supragengival, cavidades e restaurações mal adaptadas, profundidade de sondagem, sangramento periodontal e nível clínico de inserção.

A reprodutibilidade para profundidade de sondagem e nível clínico de inserção foi realizada previamente ao início do estudo com a avaliação de 32 pacientes da clínica de periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo que os três examinadores obtiveram escores que variaram entre 0.96 e 0.83 (Kappa ponderado  $\pm$  1 mm).

As medidas de reprodutibilidade também foram realizadas durante o estudo. Exames duplicados de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, com intervalos de uma hora, foram realizados em 10% das gestantes a fim de garantir a manutenção da calibração dos examinadores. Os dados de reprodutibilidade interexaminadores 1 e 2 (Kappa ponderado  $\pm$ 1mm) foram 0.90 e 0.89 para profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, respectivamente. Para os examinadores 1 e 3, a reprodutibilidade foi de 0.88 para profundidade de sondagem e 0.84 para nível clínico de inserção (kappa ponderado  $\pm$  1 mm).

### **Coleta de Sangue**

No momento da realização do exame periodontal foi realizada uma solicitação para a realização de uma coleta de sangue. A coleta foi realizada por profissionais treinados, no período da manhã, com a gestante em jejum de 8 horas. Após a coleta, o sangue foi centrifugado e o soro armazenado em tubos eppendorf de 1,5ml a -20°C até o momento da análise.

### **Análises laboratoriais**

Os níveis de PCR foram mensurados através de imunotubidimetria (Aparelho Cobas Mira), utilizando reagentes TURB PCR da Ebram Prods. Laboratoriais Ltda. O

limite de detecção foi de 0.1mg/L e uma linearidade de até 150mg/L. As análises foram realizadas no laboratório IMUNO, sendo observados fatores para o controle de qualidade referentes a normas, limites de tolerância, procedimentos, ações corretivas e possuindo um sistema definido para monitorar a variação analítica do sistema de medição. Todas as amostras foram mensuradas em duplicata, sendo o resultado final obtido através da média destas duas mensurações.

### **Análise Estatística**

Para as análises estatísticas foi utilizado o programa SPSS 13.0. Os dados categóricos foram sumarizados através da ocorrência absoluta e relativa, sendo que comparações entre os grupos experimentais foram realizadas através do teste qui-quadrado. Dados contínuos foram sumarizados através da média e desvio padrão, e os grupos foram comparados através do teste de Mann-Whitney. Comparações intragrupos foram realizadas através da prova de Wilcoxon. O indivíduo foi utilizado como a unidade experimental e todas as variáveis coletadas em outros níveis (dente ou sítio) foram agregadas ao nível do indivíduo. A significância estatística foi estabelecida em 5%.

### **Considerações éticas**

O Comitê de Ética do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) aprovou o estudo e cada participante concordou em participar mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2).

### **Resultados**

Das 527 pacientes avaliadas para compor o estudo, 303 foram randomizadas para o ensaio clínico e, destas, 89 realizaram a coleta de sangue no baseline e entre a 26 e 28 semanas de gestação. O grupo controle foi composto de 45 gestantes e o grupo teste de 44 gestantes (Figura 1).

A tabela 1 mostra dados demográficos, status socioeconômico e informações comportamentais e médicas no exame inicial. Para todas as variáveis avaliadas,

idade, raça, educação, status socioeconômico, fumo, índice de massa corporal não houve diferenças significativas entre os grupos.

Cinco gestantes do grupo controle e 9 do grupo teste apresentaram infecção do trato geniturinário durante o período do estudo. Além disso, sete gestantes do grupo controle e 10 do grupo teste utilizaram antibióticos neste período. Não houve diferença significativa entre os grupos para infecção do trato geniturinário e uso de antibiótico ( $p=0.25$  e  $p=0.39$ , respectivamente).

Os dados referentes aos resultados do tratamento são apresentados na tabela 2. Quando comparado com o grupo controle, o grupo teste mostrou médias significativamente menores no exame realizado entre a 26 e 28 semanas de gestação para os índices referentes a porcentagem de sítios com placa visível (5.51% vs. 42.61%,  $p<0.001$ ), sangramento gengival (8.87% vs. 28.70%,  $p<0.001$ ), cálculo supragengival (1.65% vs. 16.75%,  $p<0.001$ ), sangramento periodontal (11.16% vs. 45.12%,  $p<0.001$ ) e profundidade de sondagem (2.26mm vs. 2.67mm,  $p<0.001$ ). Em contraste, não foram observadas diferenças significativas no ganho clínico de inserção para ambos os grupos (0.35mm vs. 0.33mm,  $p=0.29$ ).

Os níveis de PCR nos grupos teste e controle estão apresentados no gráfico 1. No exame inicial, a média ( $\pm$  desvio padrão) e mediana dos níveis de PCR foram de 7.16mg/L ( $\pm 9.12$ mg/L) e 4.46mg/L grupo teste e de 4.33mg/L ( $\pm 3.61$ mg/L) e 2.89mg/L no grupo controle, respectivamente. As variações encontradas foram de 0.37mg/L a 38.22mg/L no grupo teste e de 0.38mg/L a 14.11mg/L grupo controle. No exame realizado entre a 26 e 28 semanas de gestação, as médias ( $\pm$  desvio padrão) e medianas dos níveis de PCR foram de 5.23mg/L ( $\pm 4.40$ mg/L) e 3.83mg/L no grupo teste e de 3.88mg/L ( $\pm 5.20$ mg/L) e 2.51mg/L no grupo controle, respectivamente. As variações encontradas foram de 0.36mg/L a 18.13mg/L no grupo teste e de 1.04mg/L a 34.83mg/L no grupo controle. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos em ambos os exames ( $p=0.28$  e  $p=0.07$ , respectivamente).

Foi realizada uma comparação dos níveis de PCR entre exames 1 e 2 nos grupos teste e controle. As reduções encontradas no grupo teste de 7.16mg/L para 5.23mg/L e no grupo controle de 4.33mg/L para 3.88mg/L não foram significativas ( $p=0.41$  e  $p=0.06$ ).

## **Discussão**

O presente estudo foi realizado com o objetivo de comparar os níveis sistêmicos de PCR em gestantes que receberam ou não tratamento periodontal. O tratamento periodontal não cirúrgico realizado durante a gestação promoveu melhoras significativas nos principais parâmetros inflamatórios periodontais clínicos (profundidade de sondagem e sangramento periodontal). Essa melhora clínica não teve impacto sobre os níveis sistêmicos de PCR. Quando comparado com o grupo controle, o grupo teste mostrou uma maior redução na média dos níveis de PCR. Porém, essa diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

Até o momento, nenhum estudo havia avaliado o impacto do tratamento periodontal sobre os níveis de PCR em gestantes. Os dados obtidos em estudos realizados em não gestantes mostram uma forte evidência da associação entre níveis sistêmicos de PCR e doença periodontal (PARASKEVAS *et al.*, 2008). Porém, os estudos que buscam avaliar o impacto do tratamento periodontal sobre os níveis de PCR encontraram reduções de aproximadamente 0.5mg/L (D'AIUTO *et al.*, 2005; SEINOST *et al.*, 2005) ou nenhuma redução (BEHLE, *et al.* 2009; TONETTI, *et al.* 2007).

Os dados utilizados foram provenientes do total de indivíduos participantes deste ensaio clínico que realizaram as coletas de sangue no período inicial e no período entre a 26 e 28 semanas de gestação. Um total de 44 gestantes para o grupo teste e 45 para o grupo controle preencheram este critério e foram incluídas no estudo. Estimativas amostrais baseadas nos resultados de Seinost *et al.* (2005), D'aiuto *et al.* (2005) e D'aiuto *et al.* (2006) e foram realizadas. A quantidade de indivíduos considerando um erro tipo I de 5% e tipo II de 20% indicaram que entre 16 e 44 indivíduos seriam suficientes. Sendo que a estimativa baseada nos resultados de Seinost *et al.* (2005), considerando relevante uma redução de 0.6mg/L e um desvio padrão entre 1mg/L apontou uma necessidade de 44 indivíduos por grupo.

Este estudo utilizou uma técnica de alta sensibilidade para avaliar os níveis de PCR, podendo detectar níveis reduzidos de PCR. Além disso, todas as análises laboratoriais do presente estudo foram realizadas em duplicata. Este não é um cuidado rotineiro nos estudos que avaliam os níveis de PCR, e teve como objetivo reduzir a probabilidade de erro na mensuração das amostras.

Dos estudos que avaliaram o efeito do tratamento periodontal sobre os níveis de PCR, três utilizaram concomitantemente ao tratamento periodontal de antibióticos locais (D'AIUTO *et al.*, 2005; TONETTI *et al.*, 2007) ou sistêmicos (SEINOST *et al.*, 2005). No presente estudo, não foram usados antimicrobianos sistêmicos ou tópicos para tratamento da doença periodontal. Porém, sete gestantes do grupo controle e dez gestantes do grupo teste fizeram o uso de antibióticos por motivos diversos do tratamento da doença periodontal. Cabe ressaltar que essa diferença encontrada entre os grupos não foi significativa ( $p=0.39$ ). Os resultados encontrados com a ausência do uso de antimicrobianos se assemelham aos obtidos por Behle *et al.* (2009), que apesar de uma melhora nos parâmetros clínicos periodontais avaliados, não encontraram reduções significativas nos níveis de PCR.

A terapia periodontal demonstrou que a inflamação clínica foi substancialmente reduzida no grupo teste. O sangramento periodontal foi reduzido de 47.73% para 11.16%, assim como houve redução significativa na profundidade de sondagem, presença de placa visível e sangramento gengival. Tais resultados são considerados muito satisfatórios como desfechos para tratamentos periodontais (ARMITAGE, 2008). No grupo no controle, o tratamento realizado em uma única sessão não resultou em alterações em nenhum parâmetro clínico periodontal (FIORINI, 2007).

Uma particularidade deste estudo em relação a todos os estudos que avaliaram o impacto do tratamento periodontal sobre os níveis de PCR é a presença do fator gestação. A gestação normal está associada com profundas mudanças inflamatórias (REBELO *et al.*, 1995). Níveis de PCR estão mais elevados no período gestacional (HWANG *et al.*, 2007). Porém, pouco se sabe sobre o comportamento dos níveis desta proteína no período gestacional. Uma variação encontrada nestes níveis durante a gestação pode ocorrer de forma diferente nos indivíduos, apresentando reduções, aumentos ou flutuações (BELO, *et al.* 2005). Este fato pode ter contribuído para a ausência de diferenças entre os grupos.

É importante lembrar, ainda, que diferentes populações ou grupos de indivíduos estão expostos a diferentes fatores relacionados com a modulação dos níveis de PCR. Este estudo avaliou a presença de importantes fatores que podem contribuir para o aumento dos níveis de PCR, como IMC (FROHLICH, *et al.* 2000), idade (HUTCHINSON *et al.*, 2000), gestação (HWANG *et al.*, 2007), doença periodontal (PARASKEVAS *et al.*, 2008), nível socioeconômico (NAZMI e VICTORA,

2007), raça (NAZMI e VICTORA, 2007) e fumo (LOWE *et al.*, 2001). À exceção da inflamação periodontal, que foi alterada e drasticamente reduzida com o tratamento, todos os outros fatores estavam balanceados entre os dois grupos. Entre os possíveis focos inflamatórios presentes durante a gestação, a presença de infecções do trato geniturinário, apesar de não estar presente de forma significativamente diferente entre os grupos ( $p=0.25$ ), estava mais freqüentemente presente no grupo teste ( $n=9$ ) em comparação com o grupo controle ( $n=5$ ). Este fato pode ter contribuído para a ausência de diferenças entre os grupos.

A variação sazonal também é apontada na literatura como um possível fator modificador dos níveis de PCR (SUNG, 2006). O recrutamento das gestantes para o presente estudo foi realizado ao longo de 25 meses (maio/2006 a junho/2008), sendo que as coletas de sangue foram realizadas em diferentes estações do ano. Devido a este fato, foram realizados testes qui-quadrado para comparar as épocas de realização das coletas nos grupos teste e controle nos exames 1 e 2. Os grupos não apresentaram diferenças no exame 1 ( $p=0.33$ ) e no exame 2 ( $p=0.53$ ).

Indivíduos com níveis maiores que 3mg/L são considerados de alto risco a infarto do miocárdio (PEARSON *et al.*, 2003). Na população em geral, aproximadamente 1/3 dos indivíduos tem níveis de PCR maiores que 3mg/L (IMHOF *et al.*, 2003). Durante a gestação esse percentual provavelmente seja ainda maior devido a maiores médias dos níveis de PCR encontrados em gestantes (NAZMI, *et al.* 2008). No presente estudo, aproximadamente metade das gestantes apresentaram no primeiro exame níveis de PCR maiores que 3mg/L (dados não mostrados). Portanto, um percentual de indivíduos apresentar níveis elevados de PCR não é uma característica exclusiva da presente amostra.

A alta variação nos níveis de PCR das gestantes do grupo teste (0.37-38.22) e do grupo controle (0.38-14.11) também é condizente com os dados encontrados na literatura. Estudos realizados em gestantes encontraram variações de 0.16mg/L até 20.31mg/L (HWANG *et al.*, 2007) e de 0 até valores superiores a 12mg/L (BELO *et al.*, 2005). Autores (OCKENE *et al.*, 2001) relatam que o uso de uma transformação logarítmica na análise dos níveis de PCR pode reduzir essa variação e que esse tipo de comportamento em relação a distribuição dos dados não é incomum na prática clínica, sendo encontrado por exemplo em triglicerídeos, que a despeito de sua distribuição é considerada uma medida importante.

Uma possível explicação para a ausência de uma redução nos desfechos adversos durante a gestação resultante do tratamento periodontal observada em alguns estudos (MICHALOWICZ, et al. 2006; OFFENBACHER, et al. 2009; WEIDLICH 2009) pode ser devido a uma ausência de um impacto sistêmico. Os resultados clínicos encontrados na presente amostra foram semelhantes aos resultados encontrados na totalidade das gestantes incluídas nesse projeto (n=299) (WEIDLICH, 2009). Apesar desta melhora nos parâmetros clínicos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para os níveis de PCR. É possível que neste estudo o tratamento periodontal, apesar de eficaz em reduzir de forma drástica os parâmetros periodontais locais, não tenha tido um impacto sistêmico ou que esse impacto não tenha sido suficiente para reduzir a taxa de prematuridade desta população. Cabe lembrar que a PCR é apenas um marcador inflamatório de fase aguda e que a resposta inflamatória é ampla e envolve diversos mediadores inflamatórios. Portanto, diferentes marcadores precisam ser avaliados, para que o impacto do tratamento periodontal sobre as condições sistêmicas possa ser mais bem entendido.

Neste estudo, não foram utilizados critérios de seleção baseados em parâmetros clínicos de doença periodontal. Este fato leva a uma amostra de conveniência bastante similar à da população de gestantes da cidade de Porto Alegre. Na amostra utilizada no presente estudo, vinte e dois indivíduos dos grupos teste (n=12) e controle (n=10) foram classificados, no exame inicial, no maior quartil de porcentagem de sítios com sangramento periodontal (SP>66.98%). No grupo teste, todos os indivíduos (n=12) que tinham mais de 66.98% de SP conseguiram reduzi-lo para níveis inferiores aos observados nos indivíduos classificados no menor quartil no exame inicial (SP<32.82%). Estes indivíduos apresentaram uma redução média de 6.53mg/L (11.76mg/L  $\pm$ 13.24 para 5.23 mg/L  $\pm$ 4.18) nos níveis de PCR. Estes indivíduos foram responsáveis pela maior parte da redução nos níveis de PCR, sendo que os demais indivíduos do grupo teste apresentaram 0.2mg/L ( $\pm$ 7,15) de redução média.

Esse fato indica uma tendência de que indivíduos com uma maior redução de inflamação provavelmente serão aqueles que apresentarão uma maior redução nos níveis de PCR. Portanto, estudos avaliando o impacto do tratamento periodontal em gestantes com uma maior inflamação periodontal inicial poderiam encontrar um maior impacto sistêmico e, em consequência, uma redução nas taxas de

prematuridade e/ou baixo peso ao nascer. Sendo assim, estudos focando diferentes populações ou subgrupos populacionais são necessários.

Em conclusão, o tratamento periodontal realizado durante a gestação não apresenta um impacto significativo sobre os níveis de PCR sistêmicos. Para esta população, o tratamento periodontal mostrou uma importante redução nos parâmetros inflamatórios locais porém sem um impacto sistêmico sobre os níveis de PCR. Outros estudos avaliando diferentes marcadores inflamatórios ligados a cadeia inflamatória relacionada com desfechos adversos durante a gestação e estudos em diferentes populações devem ser realizados para confirmar essa ausência de impacto sistêmico.

## Referências

ARMITAGE, G. C. Effect of periodontal therapy on general health--is there a missing component in the design of these clinical trials? **J Clin Periodontol**, v. 35, no. 12, p. 1011-1012, Dec. 2008.

BEHLE, J. H. *et al.* Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. **J Clin Periodontol**, v. 36, no. 4, p. 287-294, Apr. 2009.

BELO, L. *et al.* Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 123, no. 1, p. 46-51, Nov 1. 2005.

BLACK, S. *et al.* C-reactive Protein. **J Biol Chem**, v. 279, no. 47, p. 48487-48490, Nov 19. 2004.

CERMAK, J. *et al.* C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. **Blood**, v. 82, no. 2, p. 513-520, Jul 15. 1993.

D'AIUTO, F. *et al.* Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. **J Dent Res**, v. 84, no. 3, p. 269-273, Mar. 2005.

FIORINI, T. Avaliação dos parâmetros clínicos periodontais em gestantes submetidas a duas formas distintas de tratamento. 2007. Tese - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **N Engl J Med**, v. 340, no. 6, p. 448-454, Feb 11. 1999.

HUTCHINSON, W. L. *et al.* Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. **Clin Chem**, v. 46, no. 7, p. 934-938, Jul. 2000.

HWANG, H. S. *et al.* Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 98, no. 2, p. 105-109, Aug. 2007.

IMHOF, A. *et al.* Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. **Clin Chem**, v. 49, no. 4, p. 669-672, Apr. 2003.

JEFFCOAT, M. K. *et al.* Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. **J Periodontol**, v. 74, no. 8, p. 1214-1218, Aug. 2003.

LOE, H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. **J Periodontol**, v. 38, no. 6, p. Suppl:610-616, Nov-Dec. 1967.

LOPEZ, N. J. *et al.* Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. **J Periodontol**, v. 76, no. 11 Suppl, p. 2144-2153, Nov. 2005.

LOPEZ, N. J. *et al.* Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. **J Periodontol**, v. 73, no. 8, p. 911-924, Aug. 2002.

LOWE, G. D. *et al.* C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 21, no. 4, p. 603-610, Apr. 2001.

MICHALOWICZ, B. S. *et al.* Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. **N Engl J Med**, v. 355, no. 18, p. 1885-1894, Nov 2. 2006.

NAZMI, A. *et al.* Correlates of C-reactive protein levels in young adults: a population-based cohort study of 3827 subjects in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, no. 5, p. 357-367, May. 2008.

NAZMI, A.; VICTORA, C. G. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. **BMC Public Health**, v. 7, no. p. 212, 2007.

OCKENE, I. S. *et al.* Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. **Clin Chem**, v. 47, no. 3, p. 444-450, Mar. 2001.

OFFENBACHER, S. *et al.* Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. **Obstet Gynecol**, v. 114, no. 3, p. 551-559, Sep. 2009.

PARASKEVAS, S. *et al.* A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 35, no. 4, p. 277-290, Apr. 2008.

PEARSON, T. A. *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, no. 3, p. 499-511, Jan 28. 2003.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest**, v. 111, no. 12, p. 1805-1812, Jun. 2003.

PITIPHAT, W. *et al.* Periodontitis and plasma C-reactive protein during pregnancy. **J Periodontol**, v. 77, no. 5, p. 821-825, May. 2006.

REBELO, I. *et al.* Lactoferrin as a sensitive blood marker of neutrophil activation in normal pregnancies. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 62, no. 2, p. 189-194, Oct. 1995.

SEINOST, G. *et al.* Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. **Am Heart J**, v. 149, no. 6, p. 1050-1054, Jun. 2005.

SILNESS, J.; LOE, H. Periodontal Disease in Pregnancy. li. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. **Acta Odontol Scand**, v. 22, no. p. 121-135, Feb. 1964.

SUNG, K. C. Seasonal variation of C-reactive protein in apparently healthy Koreans. **Int J Cardiol**, v. 107, no. 3, p. 338-342, Mar 8. 2006.

TONETTI, M. S. *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. **N Engl J Med**, v. 356, no. 9, p. 911-920, Mar 1. 2007.

WEIDLICH, P. Doenças periodontais e desfechos gestacionais adversos. 2009. Tese - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

WILLIAMS, C. E. *et al.* Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. **Periodontol 2000**, v. 23, no. p. 142-150, Jun. 2000.

Figura 1 – Fluxograma de inclusão das pacientes.

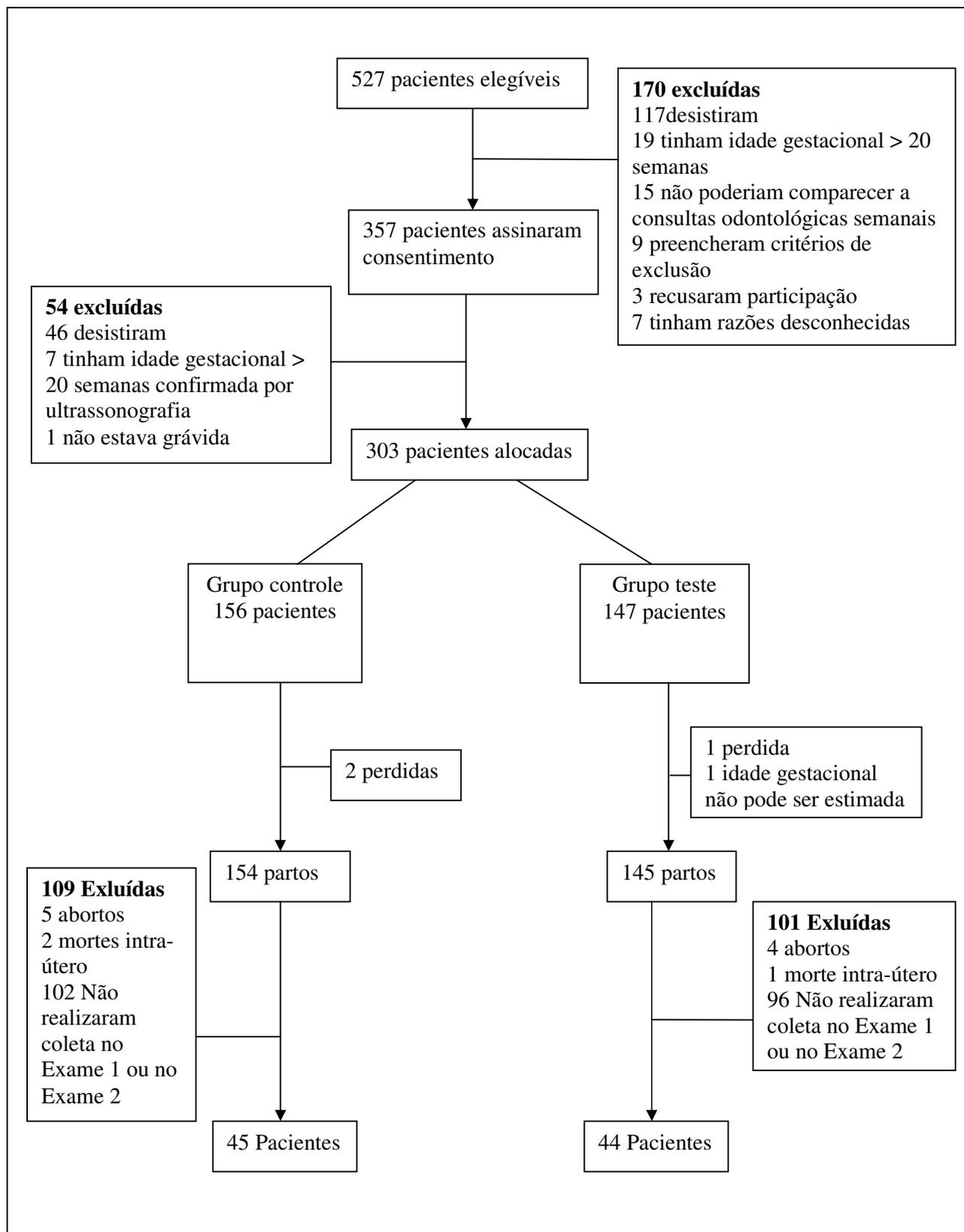


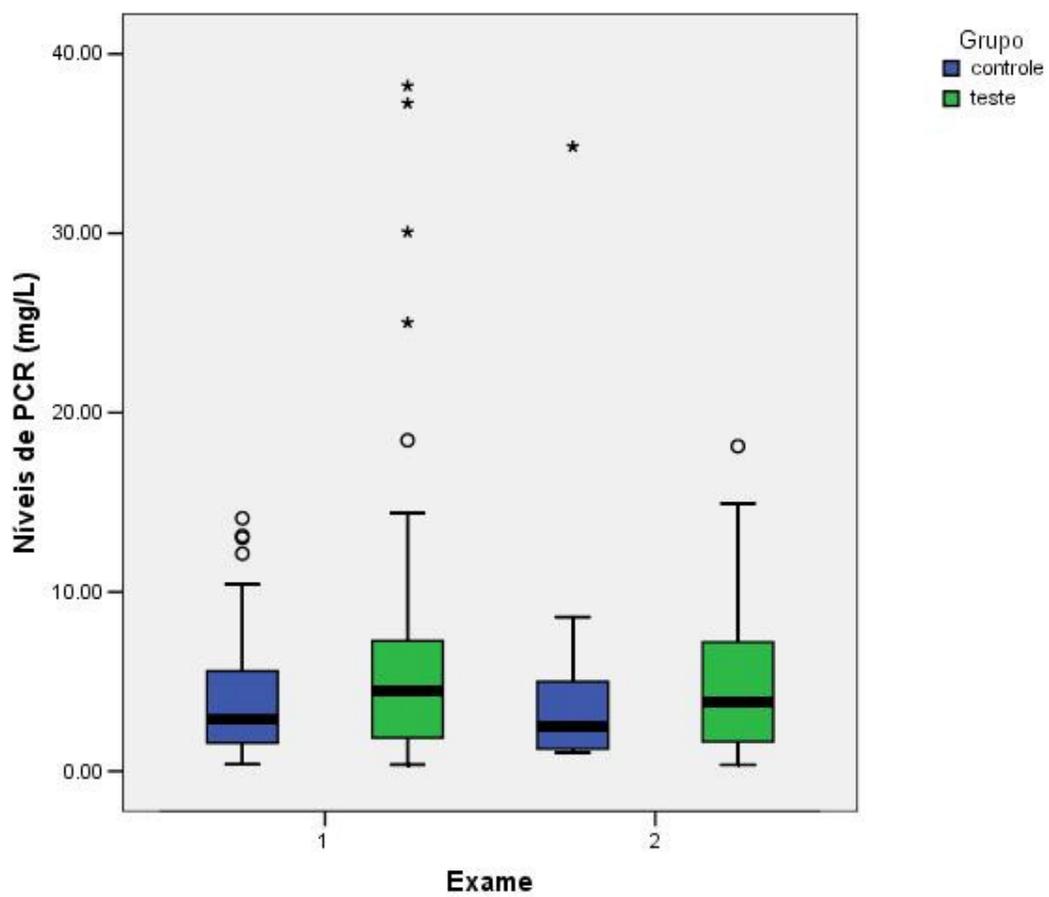
Tabela 1 - Características demográficas, comportamentais, nível socioeconômico e informações médicas das gestantes incluídas no estudo.

	Controle		Teste		<i>p-value</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Idade					
<20	4	8.9	1	2.3	0.58
≥20 e <25	12	26.7	13	29.5	
≥25 e <30	17	37.8	18	40.9	
≥30	12	26.7	12	27.3	
Raça					
Branca	35	77.8	27	61.4	0.23
Negra	4	8.9	6	13.6	
Outra	6	13.3	11	25.0	
Educação					
Ensino Fundamental	13	28.9	14	31.8	0.95
Ensino Médio	27	60	25	56.8	
Ensino Universitário	5	11.1	5	11.4	
Nível Socioeconômico					
Baixo	6	13.3	6	13.6	0.93
Médio	23	51.1	24	54.5	
Alto	16	35.6	14	31.8	
Fumo					
Nunca Fumantes	28	62.2	27	61.4	0.75
Ex Fumantes	4	8.9	6	13.6	
Fumantes	13	28.9	11	25	
IMC					
Abaixo do Peso	3	6.7	3	6.8	0.79
Peso Normal	25	55.6	20	45.5	
Sobrepeso	9	20	12	27.3	
Obesidade	8	17.8	9	20.5	
Total	45	100	44	100	

Tabela 2 - Características periodontais dos grupos teste e controle (Média ± Desvio Padrão) nos exame inicial e entre a 26/28 semanas de gestação.

	Controle		Teste		<i>p-value</i>
	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	
<b>Exame Inicial</b>					
Número de dentes	25.09	3.65	25.36	4.03	0.73
Placa Visível (% sítios)	54.20	25.20	52.41	22.55	0.72
Sangramento gengival (% sítios)	33.60	19.28	34.60	17.53	0.80
Cálculo supragengival (% sítios)	23.39	16.31	26.48	15.25	0.36
Sangramento periodontal (% sítios)	49.03	21.37	47.73	20.94	0.77
Profundidade de sondagem (mm)	2.59	0.39	2.59	0.30	0.94
Nível de Inserção clínico (mm)	0.37	0.69	0.29	0.42	0.56
<b>Exame Final ( 26 a 28 semanas)</b>					
Número de dentes	25.06	3.82	25.29	4.14	0.79
Placa Visível (% sítios)	42.61	29.26	5.51	7.17	<0.001
Sangramento gengival (% sítios)	28.70	16.74	8.87	8.60	<0.001
Cálculo supragengival (% sítios)	16.75	14.04	1.65	4.60	<0.001
Sangramento periodontal (% sítios)	45.12	23.90	11.16	9.26	<0.001
Profundidade de sondagem (mm)	2.67	0.27	2.26	0.26	<0.001
Nível de Inserção clínico (mm)	0.33	0.64	0.21	0.35	0.29

Gráfico 1 – Níveis de PCR (mg/L) nos grupos teste e controle nos exames 1 e 2.



## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo comparou os níveis de PCR em gestantes que receberam ou não tratamento periodontal. Foi realizada uma análise secundária de dados obtidos em um ensaio clínico randomizado que teve por objetivo avaliar o efeito do tratamento periodontal na redução de desfechos gestacionais adversos. Como resultado, encontrou que não houve diferenças significativas entre o grupo que recebeu tratamento periodontal durante a gestação e o grupo controle.

A presente amostra foi composta por 89 gestantes incluídas em um ensaio clínico (WEIDLICH, 2009) e que realizaram a coleta de sangue no exame inicial e entre a 26<sup>o</sup> e 28<sup>o</sup> semanas de gestação. O ensaio clínico foi composto por 357 gestantes que procuraram atendimento pré-natal no HMIPV, um hospital-maternidade da rede pública de saúde de Porto Alegre, e que atenderam a anúncio veiculado em jornais e televisão compuseram a amostra do estudo. As características iniciais das gestantes incluídas no presente estudo foram bastante similares as encontradas no ensaio clínico (dados não mostrados). De maneira geral, as gestantes apresentavam elevadas médias de sangramento periodontal (Controle=49.03% e Teste=47.73%) e baixas médias de perda de inserção (Controle=0.37mm e Teste=0.29mm). Estas características podem ser devido ao aumento da inflamação ocasionado pelo período gestacional (MOREIRA, 2009) e da baixa média de idade as participantes (26.57 +- 4.40 anos).

Os resultados clínicos nos estudos que avaliam o impacto do tratamento periodontal sobre os níveis de PCR são de suma importância. No presente estudo, o grupo teste apresentou uma redução significativa sobre os parâmetros inflamatórios de profundidade de sondagem  $0.33 \pm 0.32$ mm, sangramento periodontal  $36.57 \pm 22.25\%$ . Além disso, as médias finais encontradas para este grupo foram condizentes com os resultados sugeridos na literatura (ARMITAGE, 2008). O grupo controle não mostrou diferenças significativas entre os grupos. Portanto, dentro das características iniciais da amostra, as médias finais dos parâmetros clínicos avaliados obtidas após o tratamento periodontal podem ser consideradas como um excelente resultado.

Apesar dos excelentes resultados clínicos, o tratamento periodontal não refletiu em uma redução significativa nas médias dos níveis de PCR. Estes

resultados indicam que o tratamento periodontal para gestantes com essas características não resulta em um impacto sobre a PCR sistêmica.

A ausência de diferenças entre os grupos pode também ter sido resultado das grandes variações encontradas nos níveis de PCR durante o período gestacional. Esse fato parece ser uma característica não só da presente amostra, uma vez que outros estudos (BELO *et al.*, 2005; HWANG *et al.*, 2007) também encontraram grandes variabilidades nos níveis de PCR. Apesar de ambos os grupos serem constituídos de gestantes e de que estas gestantes encontravam-se no mesmo período gestacional, esse fator pode ter tido diferentes impactos nos grupos avaliados.

Um grande diferencial deste estudo foi o fato de que a grande maioria dos fatores que podem influenciar os níveis de PCR foram mensurados e estavam distribuídos de forma similar entre os grupos. Portanto, provavelmente a maior parte das diferenças entre os grupos foi devido à doença periodontal.

Este estudo pode explicar em parte a ausência de impacto do tratamento periodontal sobre desfechos adversos durante a gestação. Isso porque o aumento de mediadores inflamatórios sistêmicos pode ser um potencial mediador da associação entre periodontite e desfechos adversos na gestação. Porém, a PCR é apenas um marcador inflamatório e estudos que avaliem outros marcadores podem esclarecer melhor estes achados. Outro importante fator a ser futuramente avaliado é o impacto do tratamento periodontal em indivíduos com um perfil de maior inflamação clínica inicial.

## REFERÊNCIAS

ALBERT, M. A. *et al.* Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. **Circulation**, v. 107, no. 3, p. 443-447, Jan 28. 2003.

AMAR, S. *et al.* Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, no. 7, p. 1245-1249, Jul 1. 2003.

ARMITAGE, G. C. Effect of periodontal therapy on general health--is there a missing component in the design of these clinical trials? **J Clin Periodontol**, v. 35, no. 12, p. 1011-1012, Dec. 2008.

ARONSON, D. *et al.* Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 28, no. 5, p. 674-679, May. 2004.

AZIZ, N. *et al.* Analytical performance of a highly sensitive C-reactive protein-based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 10, no. 4, p. 652-657, Jul. 2003.

BALLOU, S. P.; KUSHNER, I. C-reactive protein and the acute phase response. **Adv Intern Med**, v. 37, no. p. 313-336, 1992.

BAZZANO, L. A. *et al.* Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. **Ann Intern Med**, v. 138, no. 11, p. 891-897, Jun 3. 2003.

BEHLE, J. H. *et al.* Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. **J Clin Periodontol**, v. 36, no. 4, p. 287-294, Apr. 2009.

BELO, L. *et al.* Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 123, no. 1, p. 46-51, Nov 1. 2005.

BERMUDEZ, E. A. *et al.* Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. **Am J Cardiol**, v. 89, no. 9, p. 1117-1119, May 1. 2002.

BIZZARRO, S. *et al.* Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. **J Clin Periodontol**, v. 34, no. 7, p. 574-580, Jul. 2007.

BLACK, S. *et al.* C-reactive Protein. **J Biol Chem**, v. 279, no. 47, p. 48487-48490, Nov 19. 2004.

BOOTH, S. L. *et al.* Environmental and societal factors affect food choice and physical activity: rationale, influences, and leverage points. **Nutr Rev**, v. 59, no. 3 Pt 2, p. S21-39; discussion S57-65, Mar. 2001.

BUHLIN, K. *et al.* Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. **Eur Heart J**, v. 24, no. 23, p. 2099-2107, Dec. 2003.

CAMPBELL, B. *et al.* Limited clinical utility of high-sensitivity plasma C-reactive protein assays. **Ann Clin Biochem**, v. 39, no. Pt 2, p. 85-88, Mar. 2002.

CAMPBELL, B. *et al.* Problems with high-sensitivity C-reactive protein. **Clin Chem**, v. 49, no. 1, p. 201; author reply 201-202, Jan. 2003.

CERMAK, J. *et al.* C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. **Blood**, v. 82, no. 2, p. 513-520, Jul 15. 1993.

CHAMBERS, J. C. *et al.* C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. **Circulation**, v. 104, no. 2, p. 145-150, Jul 10. 2001.

CHARURUKS, N. *et al.* Reference value for C-reactive protein and its distribution pattern in thai adults. **Circ J**, v. 69, no. 3, p. 339-344, Mar. 2005.

COOPER, R. *et al.* Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. **Circulation**, v. 102, no. 25, p. 3137-3147, Dec 19. 2000.

COOPER, R. S. Social inequality, ethnicity and cardiovascular disease. **Int J Epidemiol**, v. 30 Suppl 1, no. p. S48-52, Oct. 2001.

CRAWFORD, V. L. *et al.* The relationship between elevated fibrinogen and markers of infection: a comparison of seasonal cycles. **QJM**, v. 93, no. 11, p. 745-750, Nov. 2000.

CUSHMAN, M. *et al.* Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. **Circulation**, v. 100, no. 7, p. 717-722, Aug 17. 1999.

D'AIUTO, F. *et al.* Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. **J Dent Res**, v. 84, no. 3, p. 269-273, Mar. 2005.

D'AIUTO, F. *et al.* Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. **Am Heart J**, v. 151, no. 5, p. 977-984, May. 2006.

DANESH, J. *et al.* Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. **Eur Heart J**, v. 20, no. 13, p. 954-959, Jul. 1999.

DE VALK-DE ROO, G. W. *et al.* Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women: A 2-year, placebo-controlled study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 19, no. 12, p. 2993-3000, Dec. 1999.

DIEHL, S.; RINCON, M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. **Mol Immunol**, v. 39, no. 9, p. 531-536, Dec. 2002.

DUFAUX, B. *et al.* C-reactive protein serum concentrations in well-trained athletes. **Int J Sports Med**, v. 5, no. 2, p. 102-106, Apr. 1984.

EBERSOLE, J. L.; CAPPELLI, D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. **Periodontol 2000**, v. 23, no. p. 19-49, Jun. 2000.

FORD, E. S. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. **Diabetes Care**, v. 22, no. 12, p. 1971-1977, Dec. 1999.

FORD, E. S. *et al.* Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women. **Clin Chem**, v. 50, no. 3, p. 574-581, Mar. 2004.

FREDRIKSSON, M. *et al.* Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and Fc $\gamma$ R-stimulation. **J Clin Periodontol**, v. 25, no. 5, p. 394-398, May. 1998.

FRÖHLICH, M. *et al.* Oral contraceptive use is associated with a systemic acute phase response. **Fibrinolysis & Proteolysis**, v. 13, no. 6, p. 239-244, 1999.

FROHLICH, M. *et al.* Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. **Diabetes Care**, v. 23, no. 12, p. 1835-1839, Dec. 2000.

FROHLICH, M. *et al.* Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). **Eur Heart J**, v. 24, no. 14, p. 1365-1372, Jul. 2003.

FROHLICH, M. *et al.* Lack of seasonal variation in C-reactive protein. **Clin Chem**, v. 48, no. 3, p. 575-577, Mar. 2002.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **N Engl J Med**, v. 340, no. 6, p. 448-454, Feb 11. 1999.

GEWURZ, H. Biology of C-reactive protein and the acute phase response. **Hosp Pract (Hosp Ed)**, v. 17, no. 6, p. 67-81, Jun. 1982.

GILTAY, E. J. *et al.* Oral ethinyl estradiol, but not transdermal 17beta-estradiol, increases plasma C-reactive protein levels in men. **Thromb Haemost**, v. 84, no. 2, p. 359-360, Aug. 2000.

GOLDENBERG, R. L. The management of preterm labor. **Obstet Gynecol**, v. 100, no. 5 Pt 1, p. 1020-1037, Nov. 2002.

GRUNDY, S. M. *et al.* Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v. 109, no. 3, p. 433-438, Jan 27. 2004.

HARTWEG, J. *et al.* Stability of soluble adhesion molecules, selectins, and C-reactive protein at various temperatures: implications for epidemiological and large-scale clinical studies. **Clin Chem**, v. 53, no. 10, p. 1858-1860, Oct. 2007.

HAVEMOSE-POULSEN, A. *et al.* Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. **J Periodontol**, v. 77, no. 2, p. 280-288, Feb. 2006.

HEINRICH, P. C. *et al.* Interleukin-6 and the acute phase response. **Biochem J**, v. 265, no. 3, p. 621-636, Feb 1. 1990.

HOTAMISLIGIL, G. S. *et al.* Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 95, no. 5, p. 2409-2415, May. 1995.

HUTCHINSON, W. L. *et al.* Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. **Clin Chem**, v. 46, no. 7, p. 934-938, Jul. 2000.

HVILSOM, G. B. *et al.* C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 81, no. 5, p. 424-429, May. 2002.

HWANG, H. S. *et al.* Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 98, no. 2, p. 105-109, Aug. 2007.

IMHOF, A. *et al.* Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. **Lancet**, v. 357, no. 9258, p. 763-767, Mar 10. 2001.

IMHOF, A. *et al.* Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. **Clin Chem**, v. 49, no. 4, p. 669-672, Apr. 2003.

ISHIKAWA, S. *et al.* Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population: JMS Cohort Study. **Circ J**, v. 71, no. 1, p. 26-31, Jan. 2007.

ISHIKAWA, S. *et al.* Comparison of C-reactive protein levels between serum and plasma samples on long-term frozen storage after a 13.8 year interval: the JMS Cohort Study. **J Epidemiol**, v. 17, no. 4, p. 120-124, Jul. 2007.

JAYE, D. L.; WAITES, K. B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. **Pediatr Infect Dis J**, v. 16, no. 8, p. 735-746; quiz 746-737, Aug. 1997.

KAYABA, K. *et al.* Five-year intra-individual variability in C-reactive protein levels in a Japanese population-based study: the Jichi Medical School Cohort Study at Yamato, 1993-1998. **Jpn Circ J**, v. 64, no. 4, p. 303-308, Apr. 2000.

KERN, P. A. *et al.* The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. **J Clin Invest**, v. 95, no. 5, p. 2111-2119, May. 1995.

KHERA, A. *et al.* Race and gender differences in C-reactive protein levels. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, no. 3, p. 464-469, Aug 2. 2005.

KLUFT, C.; DE MAAT, M. P. Sensitive markers of inflammation make it possible to study the chronic process: the rise of interest in low levels of C-reactive protein. **Vascul Pharmacol**, v. 39, no. 3, p. 99-104, Aug. 2002.

KLUFT, C. *et al.* Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. **Vascul Pharmacol**, v. 39, no. 3, p. 149-154, Aug. 2002.

KOENIG, W. *et al.* C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. **Circulation**, v. 99, no. 2, p. 237-242, Jan 19. 1999.

KOSAKA, K. *et al.* Human chorionic gonadotropin (HCG) activates monocytes to produce interleukin-8 via a different pathway from luteinizing hormone/HCG receptor system. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, no. 11, p. 5199-5208, Nov. 2002.

KULLER, L. H. *et al.* Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Am J Epidemiol**, v. 144, no. 6, p. 537-547, Sep 15. 1996.

LEDUE, T. B. *et al.* Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. **Ann Clin Biochem**, v. 35 ( Pt 6), no. p. 745-753, Nov. 1998.

LEE, S. A. *et al.* Intra-individual variation of plasma adipokine levels and utility of single measurement of these biomarkers in population-based studies. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 16, no. 11, p. 2464-2470, Nov. 2007.

LOCKWOOD, C. J.; KUCZYNSKI, E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 15 Suppl 2, no. p. 78-89, Jul. 2001.

LOHSOONTHORN, V. *et al.* Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery. **Clin Biochem**, v. 40, no. 5-6, p. 330-335, Mar. 2007.

LOOS, B. G. *et al.* Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **J Periodontol**, v. 71, no. 10, p. 1528-1534, Oct. 2000.

LOWE, G. D. *et al.* C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 21, no. 4, p. 603-610, Apr. 2001.

MACY, E. M. *et al.* Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. **Clin Chem**, v. 43, no. 1, p. 52-58, Jan. 1997.

MAIER, S. F.; WATKINS, L. R. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. **Psychol Rev**, v. 105, no. 1, p. 83-107, Jan. 1998.

MCCLAIN, C. J. *et al.* Cytokines in alcoholic liver disease. **Semin Liver Dis**, v. 19, no. 2, p. 205-219, 1999.

MEIER-EWERT, H. K. *et al.* Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. **Clin Chem**, v. 47, no. 3, p. 426-430, Mar. 2001.

MOHAMED-ALI, V. *et al.* Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, no. 12, p. 4196-4200, Dec. 1997.

MOREIRA, C. H. C. Doenças periodontais na gravidez: curso clínico e resposta ao tratamento. 2009. Tese - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

NAZMI, A. *et al.* Correlates of C-reactive protein levels in young adults: a population-based cohort study of 3827 subjects in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, no. 5, p. 357-367, May. 2008.

NAZMI, A.; VICTORA, C. G. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. **BMC Public Health**, v. 7, no. p. 212, 2007.

NOACK, B. *et al.* Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **J Periodontol**, v. 72, no. 9, p. 1221-1227, Sep. 2001.

OCKENE, I. S. *et al.* Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. **Clin Chem**, v. 47, no. 3, p. 444-450, Mar. 2001.

PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontol 2000**, v. 14, no. p. 9-11, Jun. 1997.

PARASKEVAS, S. *et al.* A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 35, no. 4, p. 277-290, Apr. 2008.

PEARSON, T. A. *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare

professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, no. 3, p. 499-511, Jan 28. 2003.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest**, v. 111, no. 12, p. 1805-1812, Jun. 2003.

PITIPHAT, W. *et al.* Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. **Am J Epidemiol**, v. 162, no. 11, p. 1108-1113, Dec 1. 2005.

PITIPHAT, W. *et al.* Periodontitis and plasma C-reactive protein during pregnancy. **J Periodontol**, v. 77, no. 5, p. 821-825, May. 2006.

PUROHIT, A. *et al.* Aromatase activity and interleukin-6 production by normal and malignant breast tissues. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 80, no. 10, p. 3052-3058, Oct. 1995.

REBELO, I. *et al.* Lactoferrin as a sensitive blood marker of neutrophil activation in normal pregnancies. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 62, no. 2, p. 189-194, Oct. 1995.

RIDKER, P. M. *et al.* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N Engl J Med**, v. 336, no. 14, p. 973-979, Apr 3. 1997.

RIDKER, P. M. *et al.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med**, v. 342, no. 12, p. 836-843, Mar 23. 2000.

RIDKER, P. M. *et al.* Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. **Circulation**, v. 100, no. 7, p. 713-716, Aug 17. 1999.

RIFAI, N.; RIDKER, P. M. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. **Clin Chem**, v. 49, no. 4, p. 666-669, Apr. 2003.

RIFAI, N. *et al.* Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. **Clin Chem**, v. 45, no. 12, p. 2136-2141, Dec. 1999.

ROHDE, L. E. *et al.* Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. **Am J Cardiol**, v. 84, no. 9, p. 1018-1022, Nov 1. 1999.

ROMEM, Y.; ARTAL, R. C-reactive protein in pregnancy and in the postpartum period. **Am J Obstet Gynecol**, v. 151, no. 3, p. 380-383, Feb 1. 1985.

ROSSI, R. *et al.* Effects of progestins on estrogen-induced increase in C-reactive protein in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 49, no. 4, p. 315-320, Dec 10. 2004.

RUMLEY, A. *et al.* Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. **J Thromb Haemost**, v. 4, no. 5, p. 982-987, May. 2006.

SACKS, G. P. *et al.* Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. **Hum Reprod**, v. 19, no. 4, p. 1025-1030, Apr. 2004.

SAITO, M. *et al.* Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. **Atherosclerosis**, v. 167, no. 1, p. 73-79, Mar. 2003.

SALZBERG, T. N. *et al.* C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. **J Periodontol**, v. 77, no. 6, p. 933-939, Jun. 2006.

SEGERSTROM, S. C.; MILLER, G. E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. **Psychol Bull**, v. 130, no. 4, p. 601-630, Jul. 2004.

SEINOST, G. *et al.* Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. **Am Heart J**, v. 149, no. 6, p. 1050-1054, Jun. 2005.

SMARASON, A. K. *et al.* Monocytosis and monocytic infiltration of decidua in early pregnancy. **J Clin Lab Immunol**, v. 21, no. 1, p. 1-5, Sep. 1986.

STAMPFLI, M. R.; ANDERSON, G. P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. **Nat Rev Immunol**, v. 9, no. 5, p. 377-384, May. 2009.

SUNG, K. C. Seasonal variation of C-reactive protein in apparently healthy Koreans. **Int J Cardiol**, v. 107, no. 3, p. 338-342, Mar 8. 2006.

TERAN, E. *et al.* Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 75, no. 3, p. 243-249, Dec. 2001.

TILLET, W. S.; FRANCIS, T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the pneumococcus. **J Exp Med**, v. 52, no. p. 561-571, 1930.

TONETTI, M. S. *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. **N Engl J Med**, v. 356, no. 9, p. 911-920, Mar 1. 2007.

VAN BAAL, W. M. *et al.* Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. **Thromb Haemost**, v. 81, no. 6, p. 925-928, Jun. 1999.

VIGUSHIN, D. M. *et al.* Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. **J Clin Invest**, v. 91, no. 4, p. 1351-1357, Apr. 1993.

VOLANAKIS, J. E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. **Mol Immunol**, v. 38, no. 2-3, p. 189-197, Aug. 2001.

WANG, Z.; HOY, W. E. Population distribution of high sensitivity C-reactive protein values in Aboriginal Australians: a comparison with other populations. **Clin Biochem**, v. 39, no. 3, p. 277-281, Mar. 2006.

WEIDLICH, P. Doenças periodontais e desfechos gestacionais adversos. 2009. Tese - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

WILKINS, J. *et al.* Rapid automated high sensitivity enzyme immunoassay of C-reactive protein. **Clin Chem**, v. 44, no. 6 Pt 1, p. 1358-1361, Jun. 1998.

WINKLEBY, M. A. *et al.* Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular disease risk factors: findings for women from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **JAMA**, v. 280, no. 4, p. 356-362, Jul 22-29. 1998.

WOODHOUSE, P. R. *et al.* Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. **Lancet**, v. 343, no. 8895, p. 435-439, Feb 19. 1994.

WU, T. L. *et al.* Development of ELISA on microplate for serum C-reactive protein and establishment of age-dependent normal reference range. **Clin Chim Acta**, v. 322, no. 1-2, p. 163-168, Aug. 2002.

YOON, B. H. *et al.* Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. **Obstet Gynecol**, v. 88, no. 6, p. 1034-1040, Dec. 1996.

YOUNG, B. *et al.* C-reactive protein: a critical review. **Pathology**, v. 23, no. 2, p. 118-124, Apr. 1991.

YUDKIN, J. S. *et al.* C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 19, no. 4, p. 972-978, Apr. 1999.

## ANEXO 1 – ENTREVISTA

Registro pesquisa: \_\_\_\_\_ Número do prontuário: \_\_\_\_\_

### I - IDENTIFICAÇÃO

1- Nome : \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

2- Endereço \_\_\_\_\_

3- Telefones para contato: \_\_\_\_\_

4- Endereço da mãe (da gestante) para contato: \_\_\_\_\_

5 - Telefones: \_\_\_\_\_

6 - Idade: \_\_\_\_\_ 7 - Data de nascimento: \_\_\_\_\_ 8 - Idade do pai do bebê: \_\_\_\_\_

9 - Estado civil (no papel): \_\_\_\_\_

10 - Você tem companheiro? 1 Não  2 Sim  11 - Mora com você? 1 Não  2 Sim

12 - Raça: 1 branca  2 preta  3 amarela  4 parda  5 indígena

### II – NÍVEL EDUCACIONAL

13 - Anos de estudo: \_\_\_\_\_

14 – Até que nível você estudou?

- 1) nunca estudou  2) 1ª a 4ª série 1º grau  3) 5ª a 8ª série do 1º grau   
4) 2º grau incompleto  5) 2º g completo  6) universitário incompleto  7) universitário completo

### III – NÍVEL SÓCIO ECONÔMICO:

15 - Quanto você recebe por mês:

- SM 1) até 1  2) 1 a 2  3) 2 a 3  4) 3 a 5  5) 5 a 10  6) 10 a 20   
7) +20  8) não respondeu  9) não recebe salário

16 – Quais desses itens você possui na sua casa? Qual a quantidade de cada um deles?

Posse de itens	Quantidade	Pontos
Televisão em cores		
Rádio		
Banheiro		
Automóvel		
Empregada mensalista		

Posse de itens	Quantidade	Pontos
Aspirador de pó		
Máquina de lavar		
Viodeocassete e/ou DVD		
Geladeira		
Freezer (aparelho independente ou parte de geladeira duplex)		

17 – Qual o estudo do chefe da sua casa?

- 1  Analfabeto/ 1ª a 4ª série incompleto 2  1ª a 4ª série completo/ 5ª a 8ª série incompleto  
3  5ª a 8ª série completo/ 2º grau incompleto 4  2º grau completo/ 3º grau incompleto 5  3º grau completo

### IV – DADOS OBSTÉTRICOS

18 - Esta é a primeira vez que você engravida? 1 Não  2 Sim (pular para questão 29)

19 – Quantas vezes você ficou grávida? \_\_\_\_\_

20 – Quantos filhos você tem? \_\_\_\_\_

21 - Você teve abortos? 1 Não (pular para questão 24)  2 Sim

22 – Se teve aborto, quantos foram “tirados” (provocados)? \_\_\_\_\_

23 – Se teve aborto, quantos “vieram sozinhos” (espontâneos)? \_\_\_\_\_

24 – Quanto tempo (em anos) entre um parto e outro? 1) < 2 anos  2) 2-3 anos  3) > 3 anos

25 – Algum dos seus filhos nasceu morto ou morreu antes de 1 mês de vida? 1 Não (pular para questão 27)  2 Sim

26 – Se afirmativo, listar cada um e a provável causa de morte: \_\_\_\_\_

27 – Você já teve partos antes do tempo? 1 Não (pular para questão 29)  2 Sim

28 – Se afirmativo, diga o tempo de gestação no momento do parto e se foi espontâneo (entrou em trabalho de parto sozinha?) ou indicação médica (“tiveram que tirar o nenê antes do tempo”).

Partos antes do tempo	Tempo de gestação	Espontâneo	Indicação médica

29 – Você usava pílula ou injeção para não engravidar? 1 Não (pular para questão 31)  2 Sim

30 – Se afirmativo, até: 1) a última menstruação ou 2 meses antes  2)  $\geq$  3 meses antes da última menstruação

31 – Você menstruou todos os meses nos últimos 6 meses antes de engravidar? 1 Não  2 Sim

32 – Você já “baixou” em outro hospital antes da hora do parto? 1 Não (pular para questão 34)  2 Sim

33 – Se afirmativo, listar cada internação, hospital e o possível motivo:

Internação	Motivo	Hospital

34 – Seus pais ou irmãos já tiveram alguma dessas doenças?

1) Não 2) Sim

Açúcar no sangue (diabetes)

Pressão alta

Gêmeos

Ataque do coração (infarto)

Ponte de safena

35 – Você já teve alguma dessas doenças?

1) Não 2) Sim

Cistite (infecção urinária)

Corrimento (infecção vaginal)

Problemas p/ engravidar

Açúcar no sangue (diabetes)

Pressão alta

Cirurgia no útero

Doença venérea (“pegada”)

**V – HÁBITOS**

36 - Você fuma ou já fumou? 1 Não (pular para a questão 44)  2 Sim, fumo  3 Sim, parei (ir para questão 40)

37 - Há quanto tempo você fuma? anos  meses  dias

38 - Quantos cigarros por dia você fuma agora? \_\_\_\_\_cigarros/dia

39 - Quantos cigarros por dia fumava antes da gravidez? \_\_\_\_\_cigarros/dia

40 - Com que idade você iniciou a fumar? \_\_\_\_\_

41 - Há quanto tempo você parou de fumar? anos  meses  dias

42 - Quantos cigarros por dia você fumava antes de parar? \_\_\_\_\_cigarros/dia

43 - Por quanto tempo você fumou? anos  meses  dias

44 - Você toma bebidas alcoólicas?

1 nunca (pular para questão 46)  2 raramente  3 algumas vezes  4 frequentemente

45 - Qual tipo? 1 nenhum  2 cerveja  3 cachaça  4 vinho  5 outros

Quantas doses/copos você, geralmente, ingere por semana: \_\_\_\_\_

46 - Você utiliza algum tipo de droga? 1 Não (pular para questão 48)  2 Sim

47 - Se afirmativo, qual é o tipo? \_\_\_\_\_

**VI - DADOS ODONTOLÓGICOS**

48 - Quando você limpa os dentes? \_\_\_\_\_

49 - O que você usa para limpar os dentes? \_\_\_\_\_

50 - Você faz a limpeza entre os dentes? 1 Não (pular para a questão 53)  2 Sim

51 - O que você usa para limpar entre os dentes? \_\_\_\_\_

52 - Quantas vezes você usa esse instrumento na semana? \_\_\_\_\_

53 - Qual o tipo de escova que você usa? macia  média  dura

53 - Qual o tipo de pasta de dentes que você usa? \_\_\_\_\_

54 - Você nota sangramento nas suas gengivas? 1 Não (pular para questão 56)  2 Sim

55 - Se afirmativo, quando ele ocorre? \_\_\_\_\_

56 - Você sente sensibilidade nos dentes? 1 Não  2 Sim

57 - Você tem as gengivas inchadas? 1 Não  2 Sim

58 - Você sente mau gosto na boca? 1 Não  2 Sim

59 - Você sente seus dentes frouxos? 1 Não  2 Sim

**VII – ORAL HEALTH IMPACT PROFILE 14 ANTES DA GESTAÇÃO**

**Antes de você ficar grávida**, por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura:

60 - Você teve problemas para falar alguma palavra?  
nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

61 - Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?  
nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

62 - Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?  
nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

63 - Você se sentiu incomodada ao comer algum alimento?  
nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

64 - Você ficou preocupada?  
nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

65 - Você se sentiu estressada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

66 – Sua alimentação ficou prejudicada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

67 – Você teve que parar suas refeições?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

68 – Você encontrou dificuldade para relaxar?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

69 – Você se sentiu envergonhada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

70 – Você ficou irritada com outras pessoas?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

71 – Você teve dificuldade para realizar suas atividades diárias?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

72 – Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

73 – Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

**Durante a sua gravidez,** por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou dentadura:

74 – Você teve problemas para falar alguma palavra?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

75 – Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

76 – Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

77 – Você se sentiu incomodada ao comer algum alimento?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

78 – Você ficou preocupada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

79 – Você se sentiu estressada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

80 – Sua alimentação ficou prejudicada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

81 – Você teve que parar suas refeições?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

82 – Você encontrou dificuldade para relaxar?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

83 – Você se sentiu envergonhada?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

84 – Você ficou irritada com outras pessoas?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

85 – Você teve dificuldade para realizar suas atividades diárias?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

86 – Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

87 – Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?

nunca ( ) raramente ( ) às vezes ( ) repetidamente ( ) sempre ( )

**ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Odontologia**  
**Programa de Pós-Graduação em Odontologia**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Nós gostaríamos de convidar você para participar de um estudo que estamos realizando chamado “Desfechos bucais e sistêmicos do tratamento periodontal durante a gestação”. Este trabalho busca conhecer as características de dentes e gengivas nas mulheres durante a gravidez e estudar a relação entre os problemas gengivais e o nascimento de bebês prematuros e com baixo peso. Com estes dados coletados, poderemos oferecer novas informações para o atendimento odontológico durante a gravidez e para os programas de acompanhamento de gestantes e seus recém-nascidos.

Caso decida por participar do estudo, você responderá a um questionário, e terá sua boca examinada em quatro momentos, dois durante a gravidez, um no hospital e outro algumas semanas depois do nascimento do bebê. Nestes exames, serão coletados placa bacteriana e saliva. Os exames de sangue solicitados pelo seu médico durante as consultas do pré-natal também serão analisados na pesquisa, assim como serão realizadas outras análises com esse material. O material será usado somente nessa pesquisa e destruído após o uso. Com relação ao seu bebê, serão coletados dados relativos ao seu peso e altura ao nascer. Você receberá tratamento das gengivas durante ou após a gravidez, conforme sorteio que será realizado a seguir. Se você for sorteada para receber tratamento depois da gestação, receberá um encaminhamento para tratamento das gengivas no Sistema Unico de Saúde. A realização do tratamento não oferece riscos à sua saúde nem a do seu bebê. Em decorrência do tratamento, você terá menos sangramento nas gengivas, menos mau hálito e ausência de gengivas doloridas. Os exames e o tratamento não serão dolorosos e logo após o tratamento você poderá sentir sensibilidade passageira nos dentes. Frente a qualquer desconforto, estaremos à disposição para agendar pronto atendimento pelo telefone 9288 7959. O tratamento que você receberá não inclui aparelhos ortodônticos, próteses e implantes. Se você decidir não participar, receberá tratamento das gengivas se o exame mostrar essa necessidade.

Os possíveis resultados do estudo são que o tratamento ajuda ou não a reduzir o risco de partos prematuros e nascimento de bebês com baixo peso. Entretanto, até hoje, não se tem nenhuma informação correta a respeito dessa interferência.

Se você decidir participar, as suas respostas serão apresentadas sem sua identificação, pois os questionários e todos os dados coletados serão numerados e codificados. Assim, com a sua participação no estudo, você estará colaborando para que sejam conhecidos quais cuidados com as gengivas são importantes durante e após a gravidez, a fim de proporcionar o melhor atendimento para as mães e seus bebês.

Se você tiver alguma dúvida, pode perguntar antes de se decidir. Você poderá retirar-se do estudo em qualquer momento se assim o desejar, sem qualquer prejuízo para o acompanhamento das suas visitas do pré-natal.

Não haverá qualquer custo para a sua participação no estudo, sendo que será fornecido custeio para seu deslocamento até o hospital através de vale transporte.

Se houver necessidade de contato, ligue para 9288 7959 e fale os Dr. Carlos Heitor Moreira ou Dra. Patrícia Weidlich.

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Entrevistada

Data:

Pesquisador responsável: Prof. Rui Vicente Oppermann  
Comitê de Ética do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas: 3289-3377

**ANEXO 3 – COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO****ANEXO 3 – Coleta de dados do prontuário**

Registro pesquisa: \_\_\_\_\_ Número do prontuário: \_\_\_\_\_

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

Início do pré-natal: \_\_\_\_\_ semanas

Peso pré-gestacional : \_\_\_\_ kg Estatura: \_\_\_\_\_ m

Data da última menstruação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  Não informado/ não sabe

Idade gestacional na 1ª ecografia : \_\_\_\_\_ semanas \_\_\_\_\_ dias variação: ± \_\_\_\_\_ dias

Data da 1ª ecografia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Número de consultas de pré-natal: \_\_\_\_\_

Exame	Período	Data	Resultado
Glicemia de jejum	1º trimestre		
Urocultura	1º trimestre		
HIV	1º trimestre		
VDRL	1º trimestre		
Proteína C-reativa	1º trimestre		
Fibrinogênio	1º trimestre		
Hemoglobina glicada	1º trimestre		
Glicemia de jejum	3º trimestre		
Urocultura	3º trimestre		
VDRL	3º trimestre		
HBsAg	3º trimestre		
Proteína C-reativa	3º trimestre		
Fibrinogênio	3º trimestre		
Hemoglobina glicada	3º trimestre		

Data 1º trimestre: \_\_\_\_\_ Data 3º trimestre: \_\_\_\_\_

## Uso de antimicrobianos

Data	Antimicrobiano	Duração	Motivo

## Internações

Data	Duração	Motivo

## Intercorrências gestacionais

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Dados do parto e recém-nascido

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Prontuário do RN: \_\_\_\_\_

Tipo de parto:  Vaginal espontâneo  Cesárea eletiva (sem trabalho parto)  
 Vaginal com fórceps  Cesárea de urgência (no trabalho parto)

Peso : \_\_\_\_\_ g Comprimento: \_\_\_\_\_ cm

Apgar 1º / 5º / 10º minuto \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Exame de Capurro: \_\_\_\_\_ semanas.

Internação em CTI Neonatal  Não (encerra)  Sim

Motivo da internação na CTI Neo: \_\_\_\_\_

Tempo previsto de internação na CTI Neo: \_\_\_\_\_

# ANEXO 4 – FICHA CLÍNICA

NOME DO PACIENTE:

DATA:

EXAMINADOR

 CH

 P

		17		16		15		14		13		12		11		21		22		23		24		25		26		27		
	DV	V	IMV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV
IP																														
IG																														
FR																														
	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP
IP																														
IG																														
FR																														
		47		46		45		44		43		42		41		31		32		33		34		35		36		37		
	DV	V	IMV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV
IP																														
IG																														
FR																														
	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML
IP																														
IG																														
FR																														
		17		16		15		14		13		12		11		21		22		23		24		25		26		27		
	DV	V	IMV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV
PS																														
PI																														
SI																														
	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP	DP	P	MP
PS																														
PI																														
SI																														
CPOD																														
		47		46		45		44		43		42		41		31		32		33		34		35		36		37		
	DV	V	IMV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV	DV	V	MV
PS																														
PI																														
SI																														
	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML	DL	L	ML
PS																														
PI																														
SI																														
CPOD																														

Fluido Gengival

dente	leitura

dente	leitura

dente	leitura

dente	leitura