

EDUARDO MACHADO VILELA

**EFEITOS DO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA PERIODONTITE
CRÔNICA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - UFJF

Juiz de Fora - Minas Gerais

2011

EDUARDO MACHADO VILELA

**EFEITOS DO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA PERIODONTITE
CRÔNICA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde: Área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. MARCUS GOMES BASTOS

Juiz de Fora

2011

Vilela, Eduardo Machado.

Efeitos do tratamento não cirúrgico da periodontite crônica sobre marcadores inflamatórios em pacientes com doença renal crônica / Eduardo Machado Vilela. – 2011.
103 f. : il.

Tese (Doutorado em Saúde Brasileira)—Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

1. Insuficiência Renal Crônica 2. Periodontite Crônica I. Título.

CDU 616.61

EDUARDO MACHADO VILELA

**EFEITOS DO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA PERIODONTITE
CRÔNICA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde: Área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Henrique Duque de Miranda Chaves Filho
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Raquel Gerlach
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Maurilo Leite Junior
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira Andrade
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos
Universidade Federal de Juiz de Fora

**“O que somos
é um presente da vida para nós.**

**O que nos tornamos
é o nosso presente para a vida”**

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos, Gabriel e Felipe, meus presentes.

À minha esposa, Ana Cristina, meu amor.

Aos meus pais, Lúcia e José Mauro, meus exemplos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos pelas oportunas ideias e precisa orientação, pelos ensinamentos e, em especial, pela oportunidade de me confiar este estudo.

Ao Prof. Dr. Alfredo Chaoubah pelos ensinamentos e auxílio nas análises estatísticas.

À Profª Dra. Ana Paula Ferreira pela colaboração nas análises bioquímicas e cessão do laboratório de Imunologia do ICB.

À Profª Dra. Natália Fernandes, sempre solícita, pela contribuição nas interpretações estatísticas.

À Dra. Débora Cristine Souza-Costa pela grande ajuda nas coletas laboratoriais, apoio e amizade.

À Dra. Jessica do Amaral Bastos pela sua dedicação aos nossos pacientes e pela amizade deste convívio.

Ao Enfº Edson Magacho pela colaboração na coleta das amostras e espírito de cooperação.

À Dra. Andrea Marcaccini pela colaboração nas análises bioquímicas.

Ao Prof. Dr. Fernando Aarestrup pelas sugestões, apoio e amizade.

À Maria Inêz Vieira Machado pela incansável ajuda na formatação da tese, minha eterna gratidão.

À Universidade Federal de Juiz de Fora, À Faculdade de Medicina, À Faculdade de Odontologia, ao Programa de Pós-Graduação e Fundação IMEPEN pelo apoio financeiro.

Aos pacientes participantes pela enorme colaboração durante o estudo.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde, em especial do NIEPEN, por todos os ensinamentos.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Este é um estudo de intervenção clínica controlado. O propósito do presente estudo foi avaliar o impacto do tratamento periodontal (TP) sobre marcadores sistêmicos da inflamação e determinar uma associação entre pró-hepcidina (pró-hormônio da hepcidina) e periodontite crônica (PC) em pacientes com doença renal crônica (DRC) que ainda não foram submetidos à diálise. Nesse estudo foram incluídos 56 pacientes com PC moderada a severa, sendo 36 com DRC (grupo DRC) e 20 sem doença sistêmica e com função renal normal (grupo controle). A DRC foi definida de acordo com K/DOQI da National Kidney Foundation. A PC foi definida segundo a Associação Americana de Periodontia (AAP) pelo nível de inserção clínica (NIC) e profundidade de sondagem (PS). Os participantes receberam tratamento periodontal não cirúrgico e os marcadores inflamatórios, proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), interleucina-6 (IL-6) e pró-hepcidina foram avaliados antes do TP e três meses após. Os resultados obtidos comprovaram a eficácia do TP com a redução significativa dos valores de NIC e PS no grupo controle ($2,37 \pm 0,40$ vs. $2,02 \pm 0,43$, $p < 0,05$ e $2,52 \pm 0,41$ vs. $1,98 \pm 0,40$, $p < 0,05$) e no grupo DRC ($2,92 \pm 0,92$ vs. $2,20 \pm 0,65$, $p < 0,05$ e $2,90 \pm 1,13$ vs. $1,99 \pm 0,82$, $p < 0,05$). O TP resultou em uma diminuição estatisticamente significativa nos níveis de PCR-us e IL-6 em ambos os grupos. Adicionalmente, houve uma queda significativa na dosagem sérica de pró-hepcidina (ng/mL) após o TP tanto no grupo controle ($147,39 \pm 51,50$ vs. $131,72 \pm 47,10$, $p < 0,05$) quanto no grupo com DRC ($166,24 \pm 55,70$ vs. $153,29 \pm 56,90$, $p < 0,05$). Além disso, no modelo de regressão linear multivariada, a redução dos níveis de pró-hepcidina após TP foi significativamente e independentemente associada com níveis de IL-6 ($p=0,02$) no grupo controle. Portanto, concluiu-se que a PC moderada a severa em pacientes com DRC, pode determinar aumento da resposta inflamatória sistêmica. O TP eficaz pode induzir um declínio dessa carga inflamatória sistêmica e uma diminuição na pró-hepcidina sérica. Esta terapia pode constituir uma importante intervenção na melhoria da inflamação observada em pacientes com DRC.

Palavras-chave: Pró-hepcidina. Periodontite crônica. Doença renal crônica. Marcadores inflamatórios. Hecpidina.

ABSTRACT

This is an interventional controlled clinical assay. The aim of this study was to determine the impact of periodontal treatment (PT) on the systemic markers of inflammation and to determine a correlation between serum level of prohepcidin (prohormone of hepcidin) and chronic periodontitis (CP) in patients with chronic kidney disease (CKD) who were not yet under dialysis. This study included 56 patients with CP moderate to severe, 36 with CKD (CKD group) and 20 without systemic diseases and with normal renal function (control group). CKD was defined as suggested by the K/DOQI of National Kidney Foundation. CP was defined by the clinical attachment level (CAL) and the probing pocket depth (PPD), according to the American Association of Periodontology (AAP). The participants received no surgical periodontal treatment and inflammatory markers ultrasensitive C-reactive protein (us-PCR), interleukin-6 (IL-6), and prohepcidin were evaluated before and 3 months after PT. The results proven effective PT was by measuring decreases in CAL and PPD following PT in the control ($2,37\pm 0,40$ vs. $2,02\pm 0,43$, $p < 0,05$ and $2,52\pm 0,41$ vs. $1,98\pm 0,40$, $p < 0,05$), and CKD groups ($2,92\pm 0,92$ vs. $2,20\pm 0,65$, $p < 0,05$ and $2,90\pm 1,13$ vs. $1,99\pm 0,82$, $p < 0,05$). PT resulted in a statistically significant reduction in us-PCR and IL-6 levels in both groups. Additionally, there was a significant fall in serum prohepcidin (ng/mL) after PT in the control group (147.39 ± 5150 vs. 131.72 ± 47.10 , $p < 0.01$) and CKD group (166.24 ± 55.70 vs. 153.29 ± 56.90 , $p < 0.05$). Moreover, in multivariate linear regression, the reduction of prohepcidin levels after PT was significantly and independently associated with IL-6 levels ($p = 0.02$) in the control group. However, in conclusion CP moderate to severe in patients with CKD, can determine increase in the systemic inflammatory response. Successful PT, by inducing a decline in the systemic inflammatory burden and a decrease in serum prohepcidin. This therapy might constitute an important intervention in ameliorating of the inflammation seen in patients with CKD.

Key words: Prophepcidin. Chronic periodontitis. Chronic kidney disease. Inflammatory marks, Hepcidin.

LISTA DE ABREVIATURAS

aa	Aminoácidos
AAP	Academia Americana de Periodontia
AEE	Agentes estimulantes de eritropoetina
CrS	Creatinina sérica
DCV	Doença cardiovascular
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EPO	Eritropoetina
FG	Filtração glomerular
FGe	Filtração glomerular estimada
HA	Hipertensão arterial
HD	Hemodiálise
HFE	<i>Hereditary hemochromatosis protein</i>
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IG	Inflamação gengival
IL-1 beta	Interleucina-1 beta
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-12	Interleucina-12
IMEPEN	Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia
IP	Índice de placa
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mg/L	Miligramas por litro
MMPs	Metaloproteinases da matriz
NHANES III.	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>

NIC	Nível de inserção clínica
PC	Periodontite crônica
PCR.....	Proteína C reativa
PCR-us.....	Proteína C reativa ultrasensível
pg/mL	Picogramas por mililitro
PGE ²	Prostaglandina E ²
pmp	Por milhão da população
PS	Profundidade de sondagem
RFG.....	Ritmo de filtração glomerular
SS	Sangramento à sondagem
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
TGF-β	Fator de transformação do crescimento-β
Th.....	<i>T helper</i>
TLR	<i>Toll like receptor</i>
TNF-α.....	Fator de necrose tumoral-α
TP.....	Tratamento periodontal
TRS	Terapia renal substitutiva
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1	Estagiamento da doença renal crônica	15
FIGURA 1	Resposta do sistema imunológico na uremia	19
FIGURA 2	Desenho da medição do nível de inserção clínica.....	24
FIGURA 3	Paciente com periodontite crônica.....	24
FIGURA 4	Mecanismo de homeostase do ferro	28
FIGURA 5	Mecanismo de ação e regulação da hepcidina.....	30
FIGURA 6	Mecanismo molecular da hepcidina via inflamação.....	32
FIGURA 7	Homeostase da hepcidina na DRC	33
FIGURA 8	Desenho da sondagem periodontal.....	47
FIGURA 9	Fluxograma dos procedimentos clínicos	51

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	A doença renal crônica	15
2.2	A periodontite crônica	21
2.3	A homeostase de ferro e a hepcidina	27
2.4	Associações clínicas entre DRC e PC	34
2.5	Associações imunológicas entre DRC e PC	37
3	HIPÓTESE	43
4	OBJETIVOS	44
4.1	Objetivo geral	44
4.2	Objetivos específicos	44
5	MATERIAL E MÉTODOS	45
5.1	População e amostra	45
5.2	Avaliações clínicas e laboratoriais	46
5.2.1	Exame clínico geral	46
5.2.2	Exame clínico periodontal	47
5.2.3	Exames laboratoriais	49
5.3	Protocolo experimental	50
5.3.1	Tratamento periodontal	52
5.3.2	Reavaliação clínica	52
5.4	Análise estatística	53
5.5	Aspectos éticos	54
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO - ARTIGO CIENTÍFICO	55

7	COMENTÁRIOS FINAIS	74
8	CONCLUSÃO	76
	REFERÊNCIAS.....	77
	ANEXO A	87
	APÊNDICES	88

1 INTRODUÇÃO

O interesse na relação entre a doença renal crônica (DRC) e a periodontite crônica (PC) tem sido crescente, especialmente na terapia renal substitutiva (TRS) com pacientes em hemodiálise (HD) (CRAIG *et al.*, 2007). Em parte, isso se deve aos recentes estudos sobre os efeitos sistêmicos da PC na *Diabetes mellitus* (DM) (SHULTIS *et al.*, 2007) e nas doenças cardiovasculares (DCV) como arterioesclerose (TONETTI *et al.*, 2007), que são algumas das principais comorbidades associadas com a DRC em todo o mundo (ELSAYED *et al.*, 2007).

A crescente incidência e a alta morbimortalidade da DRC tornaram essa doença um problema de saúde pública mundial (DUBOSE, 2007; JAMES *et al.*, 2010; LEVEY *et al.*, 2007). Em decorrência da perda progressiva e irreversível da função renal, ocorrem várias complicações, entre elas a anemia secundária à deficiência de eritropoetina (EPO) (ABENSUR *et al.*, 2006), DCV e inflamação crônica (BASTOS *et al.*, 2004).

A PC é caracterizada por um processo inflamatório local causado por bactérias que destroem os tecidos periodontais e induzem inflamação local. Bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e lipopolissacarídeos, presentes no biofilme subgingival, e citosinas pró-inflamatórias dos tecidos periodontais inflamados podem agir na circulação, contribuindo para o aumento da resposta imune e inflamatória sistêmica (BUHLIN *et al.*, 2003; CRAIG *et al.*, 2007; KSHIRSAGAR *et al.*, 2007; SALZBERG *et al.*, 2006).

A susceptibilidade de pacientes com DRC desenvolverem PC pode estar associada à estomatite urêmica e má higiene oral, hipossalivação e xerostomia, alterações degenerativas de células epiteliais, osteodistrofia renal, imunidade e cicatrização diminuída (DAVIDOVICH *et al.*, 2005, KADIROGLU *et al.*, 2006). Além disso, a crescente incidência da PC aumenta a probabilidade de que, cada vez mais, pacientes com DRC apresentem essas doenças concomitantemente (FISCHER; TAYLOR, 2009).

Estudos recentes sobre a associação entre DRC e PC demonstraram que a PC foi moderada a severa nesses pacientes (BORAWSKI *et al.*, 2007), e foi inclusive considerada um fator de risco não tradicional para a DRC (FISCHER *et al.*, 2008). Desse modo, pode-se supor que parte do processo inflamatório crônico, descrito em pacientes com DRC, pode ser decorrente da PC, por meio de mecanismos ligados à inflamação, que aumentam a expressão de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR), o que pode influenciar na carga inflamatória desses pacientes.

Entretanto, esta associação em pacientes com DRC e PC ainda não foi totalmente elucidada. Além disso, a descoberta de novos marcadores, como a hepcidina, um pequeno peptídeo sintetizado pelo fígado, (HUGMAN, 2006; KRAUSE *et al.*, 2000; PARK *et al.*, 2001) que também parece ser regulado pela inflamação, pode ter efeitos associados a PC com repercussões na DRC. Por isso, o presente estudo propôs investigar os efeitos da PC e seu tratamento sobre marcadores inflamatórios, especialmente sobre a pró-hepcidina (pró-hormônio da hepcidina), com a finalidade de estabelecer possíveis associações com DRC. Assim, esta é a primeira vez que se busca estabelecer a associação causal entre a atividade da PC e a hepcidina.

Para o levantamento bibliográfico foi pesquisado o MeSH Database/PubMed, Medline e Cochrane Library com os termos “chronic kidney disease or chronic renal insufficiency” em combinação com “chronic periodontitis”, “hepcidin”, “prohepcidin” ou “inflammatory markers”. A pesquisa também incluiu a busca dos termos “chronic periodontitis” em combinação com “hepcidin”, “prohepcidin”, ou “inflammatory markers”. Inicialmente, foram selecionadas publicações dos últimos 10 anos até março de 2011, de jornais de maior fator de impacto, porém, não foram excluídos os artigos mais relevantes sobre o assunto, mesmo com data anterior a esse prazo. Também, foi pesquisada a lista de referências dos artigos selecionados por esta estratégia de pesquisa. Para a seleção dos artigos a serem incluídos na revisão foram considerados o conteúdo e a clareza do texto a respeito do assunto. Além disso, não se restringiu pela língua de origem.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A doença renal crônica

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo humano, pois atuam como órgãos de função endócrina, reguladora e excretora, ações estas fundamentais à manutenção do equilíbrio no metabolismo corporal (DUBOSE JR., 2007; ROMÃO JR., 2004).

A DRC é definida como anormalidade estrutural e/ou funcional dos rins baseada nos critérios da *National Kidney Foundation* (K/DOQI, 2002):

- a. lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais e/ou funcionais do rim, com ou sem diminuição do ritmo de filtração glomerular (RFG), manifestada por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, especialmente microalbuminúria, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou nos exames de imagem;
- b. RFG <60 mL/min/1,73 m² por um período \geq três meses, com ou sem lesão renal.

Com base nesta definição, a nova classificação e o estagiamento da DRC são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Estagiamento da doença renal crônica

Estágio	Descrição	RFG (mL/min/1,73 m ²)
1	Lesão renal com RFG normal ou aumentado	≥ 90
2	Lesão renal com leve diminuição do RFG	60-89
3	Lesão renal com moderada diminuição do RFG	30-59
4	Lesão renal com acentuada diminuição do RFG	15-29
5	Falência renal funcional ou TRS	<15

Fonte: Modificado de K/DOQI, 2002.

RFG = ritmo de filtração glomerular, TRS = terapia renal substitutiva

Recentemente, o centro nacional americano para condições crônicas propôs uma modificação no estagiamento da doença renal crônica apresentado no quadro 1, sendo que o estágio 3 foi subdividido em estágio 3A e 3B. Neste caso, o estágio 3A, representa lesão renal com RFG entre 45 a 59 mL/min/1,73 m², e o 3B com RFG entre 30 e 44 mL/min/1,73 m².

A DRC vem aumentando em todo o mundo e o número de tratamento de HD aumenta 10% a 15% anualmente (KLASSEN; KRASKO, 2002; LEVEY *et al.*, 2007).

Coresh *et al.* (2003) avaliaram o RFG e a presença de lesão renal em 15.625 indivíduos acompanhados no *Third National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III*. Os autores concluíram que a prevalência estimada de DRC na população americana foi de 11% (19,2 milhões de indivíduos), com uma distribuição entre os estágios da DRC de aproximadamente 5,9 milhões (3,3%) de indivíduos no estágio 1; 5,3 milhões (3,0%) no estágio 2; 7,6 milhões (4,3%) no estágio 3; 400 mil (0,2%) no estágio 4 e 300 mil (0,2%) no estágio 5. Segundo dados parciais do NHANES IV, aproximadamente cerca de 28 milhões de adultos americanos, apresentaram prevalência estimada de DRC nos seus diferentes estágios até o ano de 2007 (SAYDAH *et al.*, 2007).

O Brasil ainda não dispõe de estudos epidemiológicos da DRC utilizando a nova definição da doença, a não ser aqueles referentes à TRS. Em 2007, Sesso e Gordan estimaram que existe cerca de 1,96 milhão (ou 1,87%) de brasileiros adultos com RFG <60 mL/min/1,73 m², ou seja, nos estágios 3, 4 e 5 da DRC. Segundo estimativas da Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2008, o número de pacientes em tratamento dialítico era de 87.044 pacientes, o que corresponde a um aumento anual de 18,3%. A taxa média de prevalência de pacientes em TRS (incluindo os transplantados renais) foi de 468 por milhão da população (pmp) (SESSO *et al.*, 2008). Já a taxa de incidência anual reportada foi de 175 pacientes/pmp, correspondendo a, pelo menos, 30.000 pacientes novos por ano. Na fase pré-dialítica, o número de pacientes nos diferentes estágios da DRC não é exatamente conhecido.

O número estimado de óbitos em 2007 foi de 13.338, o que corresponde a uma taxa de mortalidade bruta de 15,2% em relação aos pacientes em risco por ano. As principais causas de óbito foram DCV (37%), infecciosas (26%),

cerebrovasculares (10%), outras causas e desconhecidas (27%) (SESSO *et al.*, 2008).

As principais etiologias da DRC estão associadas à hipertensão arterial (HA) (36%), DM (26%), glomerulonefrites crônicas, doenças císticas dos rins, uropatia obstrutiva, rejeição crônica do transplante, entre outras. Os principais fatores de risco para a DRC são HA, DM, idade acima de 60 anos, o fato de ser transplantado renal e possuir familiares em TRS (K/DOQI, 2002).

O curso geralmente silencioso da DRC, nos seus estágios mais iniciais, dificulta o diagnóstico precoce da doença, bem como restringe a implementação de medidas nefroprotetoras. As intervenções para diminuir ou reverter a progressão da DRC mais frequentemente usadas são: controle da pressão arterial, diminuição da proteinúria, controle do diabetes, eliminação do hábito de fumar, controle do peso, restrição da ingestão proteica e controle da hiperlipidemia (BASTOS *et al.*, 2004).

Quando o RFG atinge valores muito baixos, geralmente inferiores a 15 mL/min/1,73m², estabelece-se o que se denomina doença renal crônica terminal (DRCT) (K/DOQI, 2002). Nesse estágio, o paciente apresenta sintomatologia relacionada a danos de vários sistemas, denominando-se a síndrome urêmica. Esta síndrome cursa com várias manifestações cardiovasculares, endócrinas, metabólicas, osteomioarticulares, neurológicas, gastrointestinais, pleuropulmonares, psicológicas, dermatológicas, oculares, imunológicas e hematológicas (MEYER; HOSTETTER, 2007).

Uremia significa elevação de ureia no sangue. A ureia sempre está elevada na insuficiência renal, mas não é um marcador confiável de função renal, pois sua elevação depende muito da alimentação e do estado de hidratação do paciente. Na uremia, observa-se a produção e liberação anormal de citosinas, sugerindo imunidade alterada, o que contribui para o estado inflamatório descrito nesta fase. A alteração da imunidade contribui para a morbidade associada às infecções, à resposta diminuída a vacinas e maior risco de neoplasias (MEYER; HOSTETTER, 2007).

As alterações do sistema imune na DRC constituem complexos mecanismos, envolvendo tanto o sistema imune inato quanto adaptativo. Diante da uremia ocorre hipercitosinemia, devido ao acúmulo de citosinas pró-inflamatórias,

tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-6, consequentes da provável eliminação renal diminuída e/ou provável produção aumentada, devido à indução por toxinas urêmicas, estresse oxidativo, comorbidades, entre outros. Além disso, a uremia está associada com imunossupressão devido a uma variedade de transtornos e ao impacto do meio urêmico exercidos nas células imunocompetentes (KATO *et al.*, 2008).

A resposta do sistema imune inato, em pacientes com DRC, parece estar alterada em suas três fases distintas: secretora, endocítica e de sinalização (KATO *et al.*, 2008). Na fase dos receptores de secreção, os níveis de lectina, receptor responsável pela ativação do mecanismo de cascata do complemento, estão elevados. Na fase dos receptores endocíticos, a expressão dos dois maiores receptores ativadores de macrófagos, SR-A e CD36, também estão aumentados. Já na fase de sinalização, ocorre desordem nos receptores *Toll like receptors* (TLR). Com a uremia, observa-se que esses receptores diminuem a capacidade de reconhecimento de antígenos pelas células dendríticas e macrófagos devido às alterações das moléculas CD80 e CD86. Mesmo nos pacientes em estágio pré-dialítico observou-se que os receptores TLR estão alterados (ANDO *et al.*, 2006).

As desordens nesse sistema de receptores de reconhecimento padrão em pacientes urêmicos resultam em função diminuída das células envolvidas em imunidade inata. Os monócitos de pacientes com DRC são hiporeativos ao estímulo de lipopolissacarídeos, e produzem menos IL-1 β e TNF- α . Além disso, os monócitos têm menor maturação. A capacidade bactericida de neutrófilos está diminuída. A retenção urêmica de solutos atrasa e/ou promove apoptose de neutrófilos. Quando essa apoptose é atrasada, neutrófilos sobrevivem mais tempo, porém estão mais propensos à necrose, levando à liberação de numerosas moléculas pró-inflamatórias, gerando um estado de inflamação crônica. Entretanto, quando há promoção de apoptose, diminui a inflamação induzida por necrose de neutrófilos, porém, reduz também a resposta contra infecções (GLORIEUX *et al.*, 2003).

As alterações do sistema imune adaptativo nos pacientes com DRC estão centradas na diminuição da proliferação de células T em meio urêmico. Os linfócitos T *helper* (Th) exercem função crucial no controle da resposta imune. Enquanto as células Th1 estão associadas à produção de citosinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-

12, Interferon- γ) e ativação de macrófagos e neutrófilos, as células Th2 produzem IL-4 e IL-5 e estão envolvidas na promoção da imunidade humoral (STENVINKEL *et al.*, 2005). A disfunção dos linfócitos T, encontrada na DRC, pode ser atribuída a uma redução na capacidade de reconhecimento de antígenos, que também é dependente da expressão dos receptores TLR. Nestes casos, também ocorre linfopenia de células B, devido à susceptibilidade e morte dessas células por apoptose. Além disso, parte da alteração imune que ocorre no curso da DRC pode ser atribuída ao desperdício energético de proteína (FOUQUE *et al.*, 2008).

Em suma, existem evidências de que desordens de ambos os sistemas imune inato e adaptativo contribuem para um aumento da taxa de infecção no curso da DRC. A anormalidade funcional de monócitos, neutrófilos e células dendríticas está diretamente relacionada ao risco de infecções nessa população. Uma pior maturação de linfócitos Th também leva a uma desfavorável resposta imune e susceptibilidade a infecção. Aparentemente, a uremia está associada com a disfunção do sistema imune por si ou através da pré-disposição à infecção, o que leva à imunoativação resultando em inflamação que pode contribuir para o aumento do risco de ocorrência e progressão de DCV (KATO *et al.*, 2008) (FIG. 1).

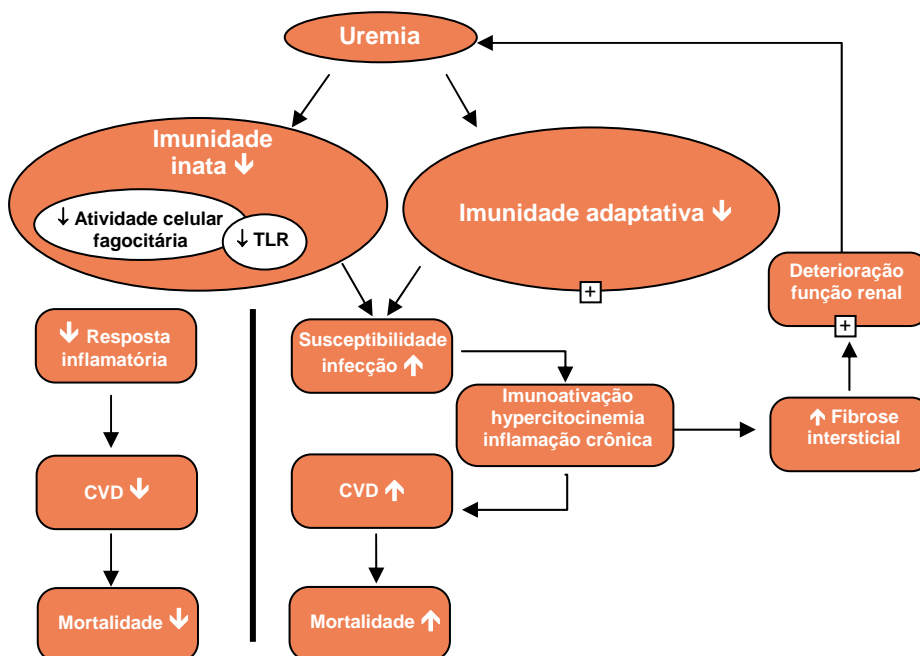


FIGURA 1 - Resposta do sistema imunológico na uremia

Fonte: Kato *et al.*, 2008, p.1531

Além disso, os pacientes com DRC são mais susceptíveis às DCVs por apresentarem os fatores de risco tradicionais (por exemplo, tabagismo, DM e HA) e os chamados fatores de risco não tradicionais, aqueles decorrentes da DRC (por exemplo, anemia, estresse oxidativo, microalbuminúria, hiperparatireoidismo e déficit funcional renal) (ELSAYED *et al.*, 2007; SARNARK *et al.*, 2003). De maneira geral, os dados existentes apoiam a ideia de que a DRC contribui de maneira independente para a ocorrência ou aceleração da doença aterosclerótica na circulação coronariana, cerebral e periférica (McCULLOUGH, 2003; McCULLOUGH; SANDBERG, 2004; SOMAN *et al.*, 2002).

Ao longo do curso da DRC, se associa uma série de outras complicações sistêmicas adversas, como anemia, infecções e mortalidade por causas diversas. Estudos confirmaram que a maioria dos pacientes com DRC morre antes da ocorrência da DRCT e que os óbitos decorrem das complicações cardiovasculares, as quais são agravadas pela concomitância de anemia, DM e outras comorbidades (DUBOSE JR., 2007; K/DOQI, 2002; KEITH *et al.*, 2004).

Dentre essas comorbidades decorrentes da DRC, a anemia é prevalente e está associada com a piora da qualidade de vida e a maior morbidade e mortalidade nessa população. Além disso, a anemia parece ser um fator que contribui para a progressão da DRC. A presença de anemia na DRC é determinada por diferentes fatores, sendo os mais importantes: a deficiência relativa de EPO, a carência de ferro, hiperparatireoidismo, perdas sanguíneas, diminuição da meia-vida das hemácias, deficiência de ácido fólico e vitamina B12 e o estado de inflamação crônica (ABENSUR *et al.*, 2006). Este estado inflamatório na DRC pode estar associado com a evolução da anemia porque as citosinas pró-inflamatórias, como as interleucinas e o TNF- α , atuam nas células progenitoras da eritropoiese, de maneira oposta à eritropoetina, estimulando a apoptose e provocando, assim, uma situação de resistência à ação medular da eritropoetina (ABENSUR, 2010).

Por isso, a anemia é uma complicação comum em pacientes com DRCT, como resultado da perda progressiva da produção renal do hormônio eritropoietina. Nestes casos, a EPO recombinante humana é usada para o tratamento da anemia nesses pacientes. Entretanto, a baixa resposta à terapia ou a resistência à EPO é um problema para cerca de 20% dos casos, o qual aumenta, inclusive, a morbidade

e mortalidade desses pacientes. A deficiência de ferro é a principal causa de resistência à EPO, e 40% dos pacientes com resistência à EPO apresentaram baixos níveis de séricos de ferritina e de saturação de transferrina, o que reflete uma queda na homeostase de ferro (CUI *et al.*, 2009).

Pelos diversos efeitos desse estado inflamatório crônico, na evolução e no prognóstico da DRC, parece lícito considerar que a busca pelo diagnóstico e eliminação de condições inflamatórias nesses pacientes também são importantes medidas nefroprotetoras. Neste sentido, recentemente, diversos autores têm feito associações entre a DRC e a PC (BASTOS *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2011; FISCHER *et al.*, 2008; GRAZIANI *et al.*, 2010), uma infecção dos tecidos gengivais e periodontais, com capacidade de resposta inflamatória sistêmica (MARCACCINI *et al.*, 2009). Entretanto, apesar desta associação não estar estabelecida, é possível supor que a PC possa representar uma infecção subclínica de repercussões sistêmicas ao paciente com DRC.

Assim, é oportuno realizar uma revisão sobre a PC, sua etiologia e resposta imune, bem como sobre o tratamento periodontal (TP). Para melhor compreensão dos possíveis aspectos associados entre a PC e a DRC, como clínicos e imunológicos, optou-se por descrever a PC, os aspectos clínicos e os aspectos imunológicos separadamente no decorrer desta revisão. Portanto, o estudo sobre a PC será descrito a seguir.

2.2 A periodontite crônica

A PC é uma doença infectoinflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, resultando em perda de inserção do ligamento periodontal, destruição do osso alveolar adjacente, com formação de bolsas periodontais, recessão gengival, e consequente mobilidade dental e perda prematura dos dentes (CARRANZA, 2004; LOE, 1993). De acordo com a Academia Americana de Periodontia (AAP), as doenças periodontais inflamatórias são classificadas em gengivite e periodontite, e a distinção entre elas é o grau de destruição tecidual, ou seja, na periodontite ocorre

destruição dos tecidos de sustentação do dente, o que confere maior gravidade. Além disso, a periodontite pode ser classificada em aguda e crônica, de acordo com a atividade inflamatória presente (ARMITAGE, 1999).

Dentre as características clínicas, a PC apresenta progressão lenta ou moderada com períodos de evolução rápida; um aumento da secreção do fluido crevicular gengival; um sangramento que pode ser espontâneo ou durante a sondagem periodontal; uma destruição tecidual compatível com os fatores locais, o que pode ocasionar recessão gengival; a formação de bolsa periodontal, que é representada pelo aumento da profundidade do sulco gengival, tem associação com a amostra bacteriana e com a presença de cálculo subgengival; é prevalente em adultos entre 30 e 65 anos; sofre modificações com doenças sistêmicas e tem influência de fatores ambientais e genéticos (MACHTEI *et al.*, 1992).

A principal etiologia da PC é a placa bacteriana, que coloniza o sulco e bolsa periodontal e é formada por centenas de microrganismos, entre eles bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (LOE, 1993). A placa bacteriana tem grande importância na etiopatogenia da doença e, juntamente com a resposta tecidual do hospedeiro, representam os componentes essenciais para o processo inflamatório da PC.

Inicialmente, ocorre a colonização bacteriana, seguida pela proliferação e extensão da placa junto ao ambiente subgengival (LINDHE, 1999). Concomitantemente a essa progressão apical, ocorre uma destruição tecidual, envolvendo metabólitos bacterianos (enzimas, endotoxinas e outros componentes antigênicos) e, conseqüentemente, a invasão bacteriana das estruturas periodontais (DELIMA; VAN DYKE, 2003).

A PC é causada especialmente por bactérias anaeróbias Gram-negativas, as que compõem o complexo vermelho (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticula*), além de *Candida albicans*, que foi frequentemente identificada em pacientes com DRC. Nesse grupo, a PC foi mais grave do que em indivíduos sem doenças sistêmicas (BASTOS *et al.*, 2009).

Outra espécie patogênica de microrganismo periodontal que tem capacidade de ativar o sistema imune do hospedeiro e de promover destruição dos tecidos periodontais é a bactéria *Agregatebacter actinomycetencomitans*.

A patogênese da PC consiste em uma cascata de reações inflamatórias e imunológicas que ainda não foram completamente elucidadas (LAPPIN *et al.*, 2000). A perpetuação da resposta do hospedeiro, devido ao desafio bacteriano persistente, interrompe os mecanismos homeostáticos e resulta em liberação de mediadores incluindo citosinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α), proteases (metaloproteinases) e prostanoides (prostaglandina E₂ - PGE²) que podem promover destruição da matriz extracelular na gengiva e estimular a reabsorção óssea. Posteriormente, os aspectos protetores da resposta do hospedeiro devem agir, como recrutamento de neutrófilos, produção de anticorpos protetores e, possivelmente, a liberação de citosinas anti-inflamatórias, incluindo o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), IL-4, IL-10 e IL-12 (PAGE, 1998). A destruição dos tecidos parece resultar de uma interação complexa entre essas bactérias e o sistema imuneinflamatório do hospedeiro (POZO *et al.*, 2005).

As bactérias nos tecidos periodontais do hospedeiro liberam enzimas proteolíticas que causam danos a esses tecidos, assim como fatores quimiotáticos que recrutam leucócitos polimorfonucleares para o periodonto, e, se essa resposta persistir, mais enzimas líticas serão liberadas. Esse caráter inflamatório se entende dentro do tecido periodontal, causando perda óssea, bolsa periodontal e, conseqüentemente, perda dental (PHILSTROM *et al.*, 2005).

De acordo com a AAP, a classificação clínica da PC quanto à severidade é dada pela medida da perda de inserção do ligamento periodontal, mensurada em milímetros através de sonda periodontal, medindo a distância entre a junção cimento-esmalte até o epitélio juncional (base óssea) (FIG. 2), e divide-se em: leve, 1 a 2 mm; moderada 3 a 4 mm ou severa ≥ 5 mm. Quanto à extensão, pode ser localizada, quando acomete menos de 30% dos sítios locais, ou generalizada, mais de 30% dos sítios (ARMITAGE, 1999). A prevalência da PC quanto à severidade varia aproximadamente entre 44% a 57% na forma moderada, e em torno de 10% na severa (CARRANZA, 2004) (FIG. 3).

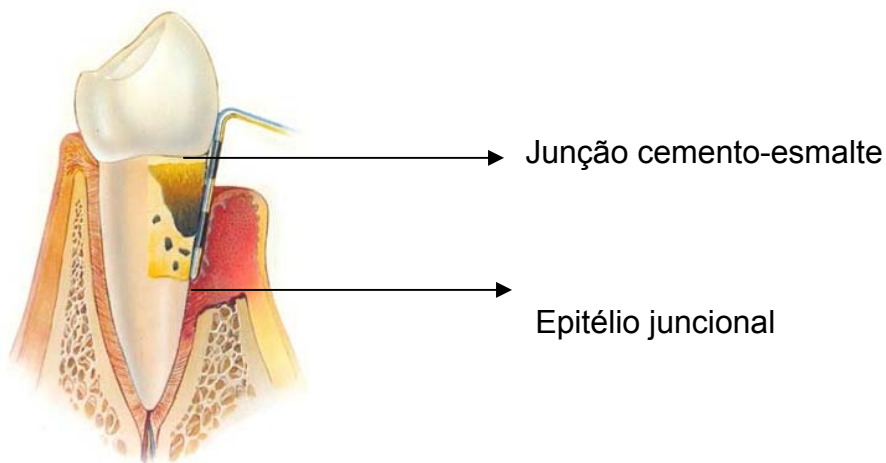


FIGURA 2 – Desenho da medição do nível de inserção clínica

Fonte: <http://carpanez.com.br/periodontia.htm>



FIGURA 3 – Paciente com periodontite crônica

Fonte: Ambulatório de Nefrologia do HU/UFJF (participante do estudo)

Portanto, a PC é consequência do resultado da interação complexa entre a infecção bacteriana e a resposta imunológica, modificada por fatores de risco sistêmicos e mudanças ambientais.

O tratamento da PC consiste na remoção mecânica do biofilme subgingival, com o objetivo de controlar a reação inflamatória local e sistêmica. As medidas preventivas visam evitar a formação da placa bacteriana subgingival com a realização de procedimentos de higiene oral, tais como escovação dental, uso de fio dental e realização de bochechos periódicos com antisséptico bucal (clorexidina a 0,12%). Os fatores de risco como uso de tabaco e ingestão de dieta cariogênica devem ser evitados. O TP não cirúrgico anti-infeccioso consiste na remoção de placa bacteriana e de cálculo por meio de raspagem/aplainamento radicular e de curetagem subgingival com o uso de instrumentos manuais do tipo curetas. Esse tratamento pode ser combinado com o uso suplementar de antibióticos locais, drogas antissépticas locais e antibióticos sistêmicos, mostrando benefícios adicionais à técnica não cirúrgica. A correção de restaurações ou próteses mal adaptadas é também etapa importante para o sucesso do TP. Para pacientes com a doença em estágio precoce ou de severidade leve a moderada, esta terapia é frequentemente suficiente. Mas, nos casos de PC severa, que não respondem adequadamente ao TP não cirúrgico, uma variedade de tipos de cirurgia periodontal pode ser usada para redução de bolsa periodontal, para debridamento de cálculo residual e para estimular a regeneração de perdas de suporte periodontal com auxílio de enxertos de biomateriais e/ou biológicos (EBERHARD *et al.*, 2008; PHILSTROM *et al.*, 2005).

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2004), dados estimados sugerem que aproximadamente 78% da população adulta brasileira apresentaram alterações gengivais como condição predominante e, entre os idosos, mais de 92% apresentaram algum grau de inflamação periodontal. O percentual de indivíduos com problemas periodontais nas faixas etárias de 15 a 19, 35 a 44 e 65 a 74 anos foi, respectivamente, 53,8%, 78,1% e 92,1% no Brasil. Estima-se que a PC acomete 22% de adultos norte-americanos, e, nesta população, mostrou-se mais prevalente em homens negros (PHILSTROM *et al.*, 2005).

Em 2008, Fisher *et al.* realizaram um estudo transversal utilizando a base de dados do NHANES III, envolvendo 12.947 adultos, com idade acima de 18 anos, para avaliar o estado periodontal e a possível associação com a DRC. Os resultados estimaram uma prevalência de 6% de periodontite e 10,5% de edêntulos. Os autores verificaram que a severidade da doença periodontal e o edentulismo foram

independentemente associados com a prevalência de DRC, após ajustado para os fatores de risco tradicionais e não tradicionais da DRC. Ainda, as chances de ocorrência da DRC foram dez vezes maiores em edêntulos e quatro vezes maiores em indivíduos com periodontite. A conclusão foi de que a doença periodontal e o edentulismo podem ser considerados fatores de risco não tradicionais associados à DRC em adultos americanos. Estes dados reforçam a importância desse modelo para o rastreamento do diagnóstico da DRC e a importância da manutenção da saúde bucal.

Anteriormente foi evidenciado o papel importante da inflamação na gênese da anemia na DRC, especialmente para os pacientes que não respondem à terapia com os AEEs, abrindo assim a perspectiva para o uso de substâncias anti-inflamatórias, inibidores de citosinas, como coadjuvante ao emprego de EPO e da resposta endovenosa de ferro no tratamento dessa população. Entretanto, ainda faltam evidências sobre os mecanismos envolvidos e a efetividade dessas medidas terapêuticas (MALYSZKO *et al.*, 2005; MALYSZKO; MYSLIWIEC, 2007).

Neste sentido, recentemente, Pradeep *et al.* (2011) propuseram investigar a associação entre a inflamação decorrente da PC com a anemia e o efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre os parâmetros clínicos e bioquímicos de pacientes portadores de anemia antes e seis meses após o TP. Para isso, inicialmente incluíram 128 pacientes com e sem anemia, sendo que posteriormente, os 60 pacientes anêmicos (32 homens e 28 mulheres) receberam TP não cirúrgico. O estudo indicou que a PC estava associada com o estabelecimento da anemia e que o tratamento periodontal não cirúrgico melhorou esse estado anêmico, principalmente em pacientes mulheres.

Portanto, é lícito supor que a PC pode ter alguma influência sobre a anemia na DRC, através do aumento da carga inflamatória em pacientes com DRC, especialmente nos casos em que a etiologia da anemia é decorrente da inflamação.

Entretanto, ainda há poucas evidências que permitem esclarecer essa possível associação. Neste estudo segue uma revisão da homeostase de ferro e o papel da hepcidina, um pequeno peptídeo sintetizado pelo fígado, principal regulador da homeostase de ferro no organismo humano, que parece exercer efeito modulador sobre a anemia.

2.3 A homeostase de ferro e a hepcidina

O papel da hepcidina parece estar diretamente relacionado com o metabolismo do ferro no organismo humano e com a anemia da DRC. O ferro é o quarto elemento mais comum na crosta da terra e o metal de transição mais abundante no corpo humano. O ferro é necessário para as enzimas e as proteínas catalíticas e é crucial para a síntese do DNA, o transporte do oxigênio na hemoglobina, o transporte de elétrons, a respiração da célula, a fosforilação oxidativa, o ciclo do ácido tricarboxílico e muitas outras reações bioquímicas (BRIDGES; SELIGMAN, 1995 citado por MALYSKO; MYSLIWIEC, 2007; ROY; ENNS, 2000).

Bactérias presentes no organismo também apresentam uma grande demanda pela utilização do ferro circulante. Entretanto, a maioria do ferro absorvido da dieta ou reciclado da hemoglobina está destinada à produção de glóbulos vermelhos, por meio do mecanismo denominado eritropoiese (MUNOZ *et al.*, 2009).

Admite-se que a homeostase do ferro seja controlada principalmente pela absorção de ferro da dieta no trato gastrointestinal. A taxa de absorção de ferro é regulada pelas suas reservas no corpo, atividade eritropoiética da medula óssea, concentração de hemoglobina, saturação do sangue com oxigênio e pela presença de inflamação sistêmica. O ferro da dieta é trivalente e, portanto, deve ser reduzido por meio da ferrireductase antes de poder ser ligado a um metal divalente. A exigência diária de ferro para a eritropoiese é de aproximadamente 20–25 mg. Ele é liberado em grande parte dos macrófagos e o restante do ferro é armazenado na forma de ferritina ou hemosiderina (DONOVAN *et al.*, 2005).

A eritropoiese, que é responsável pela produção de glóbulos vermelhos, depende, entre outros fatores, de uma quantidade adequada de EPO que age nas unidades formadoras de colônia até a diferenciação em pró-eritroblastos e da presença de um estoque de ferro no organismo, que é utilizado por essas células precursoras de hemácias para se diferenciarem nos reticulócitos, os quais são lançados na circulação sanguínea onde sofrem maturação em hemácias (FIG. 4).

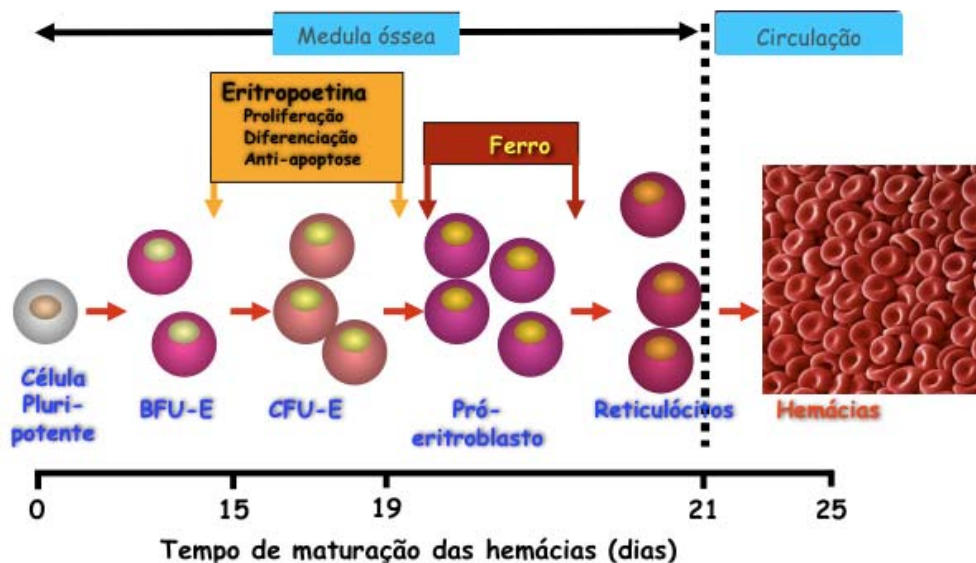


FIGURA 4 - Mecanismo de homeostase do ferro

Fonte: Cui *et al.*, 2009, p.1139

Nos pacientes com DRC, os critérios para a reposição de ferro são: saturação de transferrina <20% (calculada dividindo-se o ferro sérico pela transferrina sérica e multiplicando por cem) e/ou ferritina sérica <100 ng/mL. A reposição de ferro pode ser feita por via oral ou por via endovenosa (sacarato de hidróxido de ferro III – Noripurum). A administração via oral pode ocasionar intolerância gástrica em alguns pacientes ou absorção inadequada de ferro. A anemia pode ser considerada quando a concentração de hemoglobina encontra-se menor que 11 g/dL (FERNANDES *et al.*, 2007).

A anemia, associada frequentemente com a DRC, desenvolve-se gradualmente durante o declínio progressivo da função renal em decorrência da deficiência do hormônio EPO, que é sintetizado pelos rins e fundamental para a eritropoiese. A EPO é produzida por fibroblastos próximos às células tubulares renais e tem um efeito antiapoptótico nas células precursoras de hemácias na medula óssea por inibir as vias das caspases. Por outro lado, as interleucinas pró-inflamatórias ativam a via das caspases nestas células conduzindo-as à morte (BASTOS, 2006).

Existem evidências de que o estado inflamatório contribui para uma menor produção renal de EPO. Tanto IL-1 β quanto TNF- α , por meio da ativação dos receptores GATA-2 e NK-KappaB, suprimem a expressão do gene da EPO e, conseqüentemente, da eritropoiese. Além disso, a sobrevivência diminuída dos eritrócitos (devido à hemólise, ao sangramento e ao aumento da tensão oxidativa) é um contribuinte secundário. Em torno de 80% dos pacientes respondem adequadamente aos AEEs (EPO alfa, beta ou darbepoetina alfa) (ABENSUR *et al.*, 2006).

Entretanto, 20% desses pacientes, que não respondem aos AEEs, geralmente estão associados à deficiência funcional de ferro. Recentemente, nesses casos, tem sido associada a ação de um peptídeo denominado hepcidina, que é sintetizado pelo fígado, órgão responsável pela resposta imune inata e pela síntese de muitas proteínas de fase aguda que estão envolvidas na defesa do organismo. A hepcidina é também uma proteína de fase aguda que está diretamente envolvida no metabolismo do ferro (NICOLAS *et al.*, 2002; PIGEON *et al.*, 2001).

A hepcidina é um pequeno peptídeo catiônico e rico em cisteína, recentemente descoberta, que foi isolada independentemente por dois grupos que procuravam novos peptídeos antimicrobianos. Em 2000, Krause *et al.* isolaram um peptídeo novo no plasma. Como era produzido pelo fígado e tinha propriedades antimicrobianas, foi nomeado *liver-expressed antimicrobiano peptide-1*. Já Park *et al.* (2001) isolaram este peptídeo na urina humana e o nomearam hepcidin (*hepatic bacterial protein*). A hepcidina é produto de um gene de 2,5-kb HAMP, situado no braço longo do cromossomo 19 (NCBI Gene ID 57817). O hormônio hepcidina deriva da clivagem, pela peptidase, da cadeia de 84 aminoácidos (aa) em pró-hepcidina de 60aa (pró-hormônio da hepcidina) e desta, na forma bioativa da hepcidina com 25aa. A forma bioativa circulante, hepcidina-25, compõe-se somente da porção carboxy-terminal e deriva em duas formas metabólicas inativas de peptídeos com 22 e 20aa (HUNTER *et al.*, 2002; PIGEON *et al.*, 2001).

O fígado é o órgão que produz predominantemente a hepcidina, mas produção mais baixa também foi detectada nos rins, coração, músculos esqueléticos e cérebro. A principal função da hepcidina é a regulação homeostática do metabolismo de ferro. O mecanismo de ação da hepcidina ocorre por meio da

regulação negativa da absorção de ferro no intestino delgado, modulando o transporte de ferro transmembrana, e regulando a expressão de ferroportina, proteína de transporte de ferro intracelular para extracelular, em que o complexo ferroportina-hepcidina é então degradado em lisossomos, induzindo assim, a internalização e degradação da ferroportina. O ferro é, então, mantido dentro das células dos enterócitos, mas também é bloqueada sua liberação em macrófagos e hepatócitos, levando assim a uma diminuição na disponibilidade de ferro sérico (FIG. 3) (GANZ, 2005, 2007; NEMETH *et al.*, 2004).

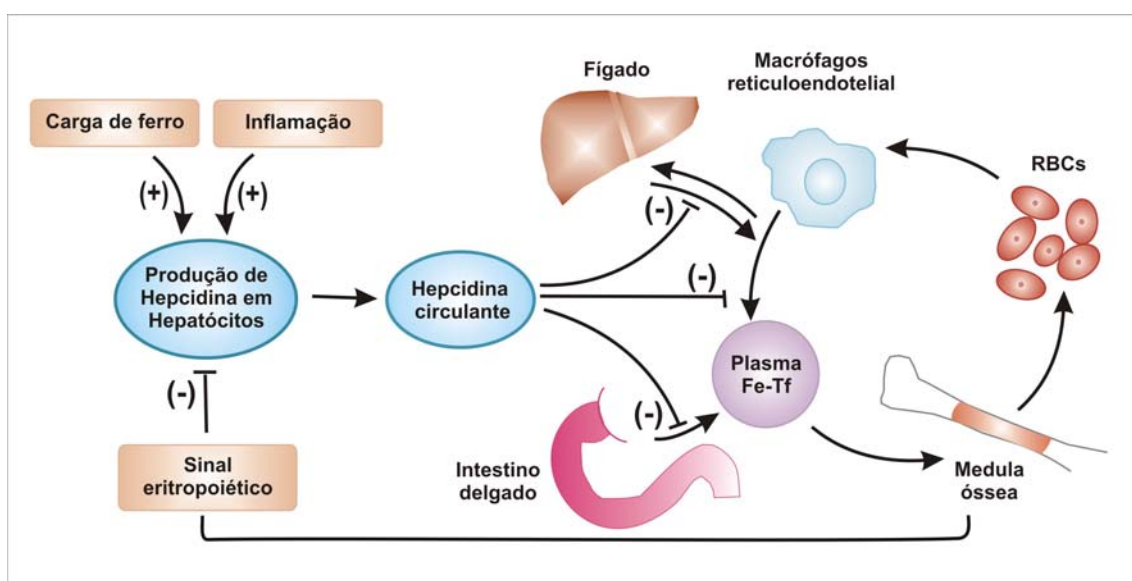


FIGURA 5 - Mecanismo de ação e regulação da hepcidina

Fonte: Young e Zaritisky, 2009, p. 1385

O gene que codifica a hepcidina é regulado pela anemia, hipóxia e inflamação (NICOLAS *et al.*, 2002). A anemia e a hipóxia diminuem a expressão da hepcidina no fígado. Entretanto, a síntese de hepcidina é aumentada substancialmente durante a infecção e a inflamação, o que reduz o ferro circulante. Nestas circunstâncias, considerando que bactérias demandam aumentado consumo de ferro, a hepcidina se eleva, reduzindo a liberação de ferro dos enterócitos, hepatócitos e macrófagos, e assim atuando como mecanismo de defesa antibacteriano. Assim, a hepcidina pode servir como um importante mediador na patogênese da anemia relacionada a doenças inflamatórias e infecciosas crônicas (ROY; ANDREWS, 2005).

Vários pesquisadores investigaram a hepcidina como uma molécula de ligação entre inflamação e anemia (DEICHER; HÖRL, 2004; MALYSZKO *et al.*, 2005; PIETRANGELO; TRAUTWEIN, 2004; VYORAL; PETRÁK, 2005). Ganz (2003) demonstrou, tanto em animais quanto em humanos, que IL-6 induziu a síntese da hepcidina e hipoferremia durante a inflamação. Nemeth *et al.* (2004) relataram que a citosina pró-inflamatória IL-6 é um importante indutor da síntese da hepcidina durante a inflamação e sugeriram que a hepcidina é um mediador fundamental da anemia da doença crônica. Wrighting e Andrews (2006) afirmaram também que a IL-6 regulou diretamente a hepcidina por meio da indução do transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3).

A inflamação é uma potente via de indução da expressão de hepcidina. O principal mecanismo molecular é a ativação direta da expressão hepática de hepcidina pela ligação da IL-6 ao complexo receptor contendo a molécula GP 130 da via janus kinase para ativar o receptor ativador de transcrição 3, o qual se liga e estimula o promotor da hepcidina hepática. Recentemente, um segundo mecanismo molecular tem sido documentado, no qual citosinas pró-inflamatórias e lipopolissacarídeos bacterianos ativam diretamente a via do *stress* retículo endoplasmático, que aumenta a expressão do receptor elemento responsivo cíclico de ligação a proteína H, que estimula o complexo elemento responsivo das proteínas morfogenéticas e o elemento responsivo do ativador de transcrição 3 que age sobre o promotor de hepcidina (BABITT; LIN; 2010) (FIG. 6).

Além da regulação da hepcidina pela via da inflamação, os níveis de hepcidina são regulados pelo menos por outros dois mecanismos independentes: atividade eritropoiética e carga de ferro. Enquanto a inflamação e a carga de ferro aumentada induzem a produção de hepcidina, a atividade eritropoiética suprime. A via de regulação pela atividade eritropoiética está relacionada aos sinais derivados do osso medular (fator 15 de diferenciação de crescimento) que causam diminuição da produção de hepcidina. Esse transdutor de sinal parece muito robusto e é capaz de manter os níveis baixos de hepcidina (PAK *et al.*, 2006). A regulação de hepcidina, via carga de ferro, parece ser mediada pelo complexo receptor de proteínas morfogenéticas ósseas sobre a superfície de hepatócitos (BABITT *et al.*, 2007). Apesar de não estar completamente esclarecido, esse complexo, que inclui

duas proteínas: HFE (hereditary hemochromatosis protein) e hemojuvelina, interage com receptores de transferrina 1 e 2 (SCHMIDT *et al.*, 2008).

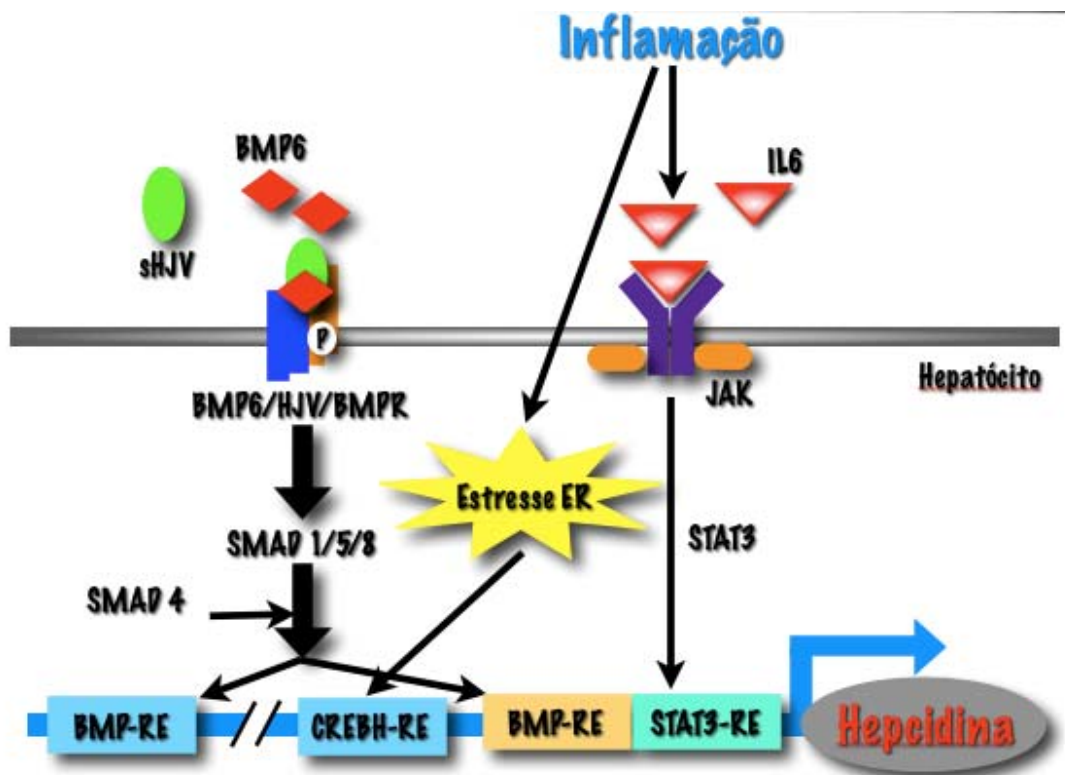


FIGURA 6 - Mecanismo molecular da hepcidina via inflamação

Fonte: Babitt e Lin, 2010, p.732

Na busca por um método de dosagem da hepcidina, em 2004, Kulaksiz *et al.* desenvolveram um método para a dosagem de pró-hepcidina, pró-hormônio da hepcidina, que pode ser realizado no soro, usando um sensível exame pelo método ELISA (do inglês *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) que utiliza anticorpos específicos da pró-hepcidina. Contudo, o uso diagnóstico e a interpretação dos dados obtidos desse método têm sido controversos porque os níveis séricos de pró-hepcidina podem não correlacionar bem com aqueles da hepcidina-25, a forma bioativa da hepcidina (ASHBY *et al.*, 2009; HAMADA; FUKAGAWA, 2009).

Em 2009, Ashby *et al.* propuseram correlacionar os níveis plasmáticos da hepcidina e a terapia com AEE em pacientes com DRC. Para isso, utilizou-se um novo método de dosagem da hepcidina plasmática pela técnica de cromatografia

líquida. Os níveis de hepcidina em pacientes com DRC apresentaram aumento inversamente proporcional ao RFG e mostraram-se depender da concentração de ferro, da inflamação, da anemia e da terapia com AEE. Isso permitiu sugerir que níveis plasmáticos de hepcidina podem ser um bom predictor de resistência à eritropoetina.

Além da diminuição da filtração glomerular, Hamada e Fukagawa (2009) ressaltaram que os níveis séricos de hepcidina estão aumentados nos pacientes com DRC, não só devido à insuficiência renal, mas também associado à inflamação decorrente da síndrome urêmica e resposta à reposição de ferro sérico (FIG. 7).

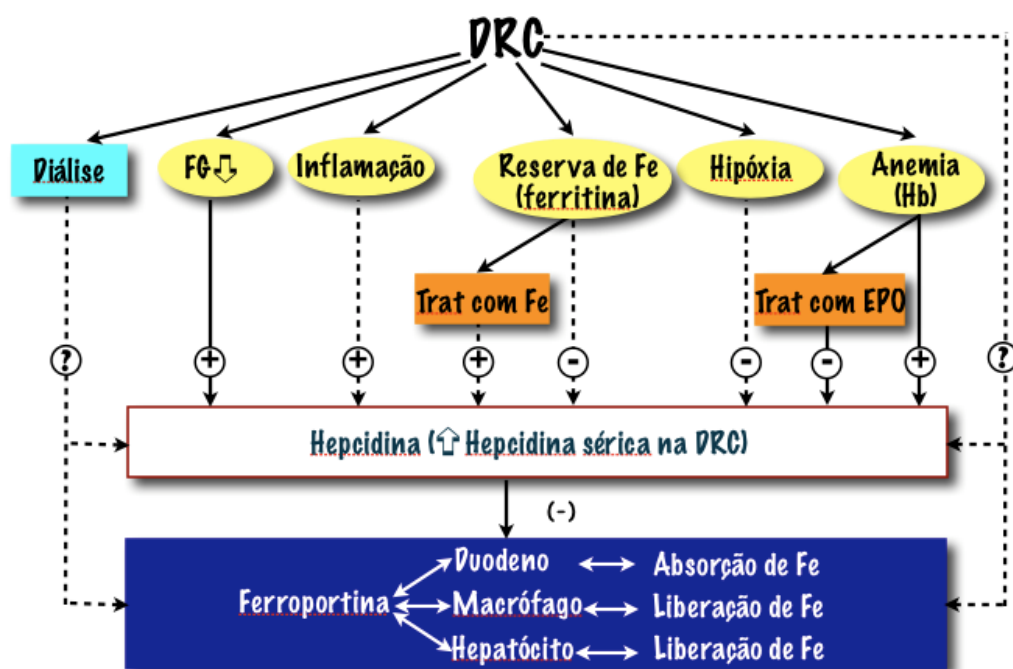


FIGURA 7 - Homeostase da hepcidina na DRC

Fonte: Hamada e Fukugawa, 2009, p.874

Recentemente, surgiram outros métodos experimentais para a detecção da forma bioativa da hepcidina (hepcidina-25) no plasma e na urina que podem ser realizados usando técnicas por espectrometria de massa (SELDI-TOF ou MALDI-TOF) além da cromatografia líquida e por ELISA competitiva (ASHBY *et al.*, 2009; STRNAD *et al.*, 2011). Kroot *et al.* (2009) compararam sete diferentes métodos e concluíram que ainda não havia um método padrão com reprodutibilidade e eficácia. Os autores recomendaram uma melhor padronização interna e calibração dos parâmetros de dosagem entre os métodos de espectrometria de massa. Contudo,

não houve consenso quanto ao melhor método de detecção e semiquantificação da hepcidina, devido à necessidade de superar diversas dificuldades técnicas, tais como pequeno tamanho e disponibilidade limitada do antígeno. Além disso, essas técnicas requerem equipamentos altamente especializados e caros. Estes métodos ainda são considerados experimentais e os resultados encontrados para mensuração da hepcidina-25 não podem simplesmente ser extrapolados para dosagem de soro e urina de amostras clínicas e nem para uso comercial. Os níveis de hepcidina variaram consideravelmente entre esses métodos (MACDOUGALL *et al.*, 2010).

A crescente busca por métodos fidedignos de dosagem da hepcidina demonstram a relevância do conhecimento desse peptídeo sintetizado pelo fígado nas diversas situações clínicas. Mais uma vez a inflamação exerce importante papel sobre esses mecanismos, e por isso, é também racional supor que a PC possa ter influência na regulação da hepcidina pela via da inflamação.

2.4 Associações clínicas entre DRC e PC

A Organização Mundial de Saúde destacou que, quando fatores de risco para doenças crônicas são minimizados e os fatores de prevenção em saúde são maximizados, as pessoas vivem mais e melhor. Também ressaltou a influência das doenças orais na saúde geral e na qualidade de vida, principalmente de pessoas idosas, e concluiu enfatizando a importância da promoção da saúde bucal (PETERSEN; OGAWA, 2005).

A associação da periodontite com as diversas doenças sistêmicas tem sido frequentemente descrita como um papel etiológico e/ou modulador sobre essas doenças como, por exemplo, nas DCVs e cerebrovasculares (BECK *et al.*, 1996; DANESH, 1999; MORRISON *et al.*, 1999; WU *et al.*, 2000); nas que provocam o nascimento de bebês prematuros de baixo peso (OFFENBACHER *et al.*, 1996); na DM (GROSSI; GENCO, 1998), nas doenças respiratórias (HAYES *et al.*, 1998); em indivíduos portadores de artrite reumatoide (MIRRIELLES *et al.*, 2010; RIBEIRO *et*

al., 2005) e ainda, mais recentemente, na doença renal crônica (BORAWSKI *et al.*, 2007; CRAIG *et al.*, 2007; FISCHER *et al.*, 2008, GRAZIANI *et al.*, 2010).

A incidência de uma variedade de patologias bucais associadas à DRC, como o estreitamento da câmara pulpar, anormalidades no esmalte e erosão da superfície dentária, parece favorecer a instalação de infecção bucal como a cárie dental. Já a hipossalivação manifestada por xerostomia predispõe os tecidos periodontais a doenças como periodontite, e, conseqüentemente, à perda prematura de dentes, especialmente de pacientes em HD (KLASSEN; KRASKO, 2002). Os mesmos autores relataram que a higiene oral de pacientes em HD é pior que dos indivíduos saudáveis e que, conseqüentemente, há maior formação de cálculos, gengivites, cáries, osteodistrofia do osso alveolar, mobilidade dental patológica proporcional à reabsorção óssea, favorecendo, assim, a evolução da PC e, conseqüentemente, perda dos dentes. Neste estudo, participaram 45 pacientes em HD, sendo que todos apresentaram PC.

As manifestações orais mais comuns na DRC foram palidez da mucosa oral, estomatite urêmica, petéquias, equimoses, inflamação gengival, perda de inserção do ligamento periodontal. Os autores observaram baixa prevalência de cárie dental, apesar de ter sido encontrada hipoplasia do esmalte e obliteração da polpa (DAVIDOVICH *et al.*, 2005).

Os estudos clínicos, associando DRC e doença periodontal, foram principalmente de pacientes com DRCT, em TRS, e os achados clínicos constataram maior incidência e gravidade de destruição dos tecidos periodontais nesses pacientes (BOTS *et al.*, 2006).

De acordo com Kadiroglu *et al.* (2006), as alterações sistêmicas da DRC desencadeiam manifestações na cavidade oral, tais como: alta concentração de ureia na saliva, cheiro de amônia, xerostomia, sangramento oral, estomatite, gengiva pálida e hiperplasiada, perda da lâmina dura do ligamento periodontal, remodelação anormal do osso, hipoplasia do esmalte, padrão de erupção tardio de dentes permanentes, baixa prevalência de cárie, erosão dental, sensibilidade à percussão e mastigação, mobilidade dental e má oclusão. Neste estudo, os 41 pacientes em HD analisados apresentaram inflamação periodontal e a forma clínica mais comum foi a PC moderada a severa.

Estudos de Franek *et al.* (2006) observaram prevalência de PC avançada em aproximadamente 38% dos pacientes em HD. Hamid *et al.* (2006), também em estudo de pacientes em HD, constataram que, aproximadamente, 100% da amostra apresentavam algum tipo de doença periodontal, sendo 64% com gengivite e 28% com PC proporcional ao tempo de diálise.

Borawski *et al.* (2007) afirmaram que a PC é severa em todos os grupos com problemas renais se comparados com indivíduos da população saudável. A doença é mais grave nos pacientes em HD e, proporcionalmente, diminuída em indivíduos em diálise peritonial e pré-diálise. Assim, concluíram que a PC é prevalente, severa e mal diagnosticada em pacientes com DRC.

No estudo de coorte para avaliação do impacto da PC na sobrevida também de pacientes em HD, os autores concluíram que PC moderada a severa apresentou forte associação com mortalidade cardiovascular (KSHIRSAGAR *et al.*, 2009).

Outro estudo transversal, utilizando dados do NHANES III, foi realizado com o objetivo de identificar fatores de risco para a DRC. Este estudo, baseado na população dos Estados Unidos, sugere a importância de considerar fatores de risco múltiplos, como a PC, porque melhora a identificação de indivíduos com alto risco para DRC (FISHER; TAYLOR, 2009).

Bastos *et al.* (2011) identificaram os patógenos periodontais e correlacionaram com a severidade da periodontite em pacientes com e sem DRC. Os participantes foram subdivididos em três grupos sendo um grupo de pacientes com PC sem DRC e dois grupos de pacientes com PC e DRC, nos estágios pré-dialíticos e em hemodiálise. Os autores concluíram que a PC foi mais severa em pacientes com DRC, especialmente em HD e que entre os patógenos periodontais identificados, além de bactérias do complexo vermelho (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticula*) foi frequente a associação do fungo *Cândida albicans* em PC de pacientes com DRC.

Além das manifestações bucais associadas à PC, descritas em pacientes com DRC, torna-se fundamental o estudo da associação imunológica entre elas, em especial em relação à expressão dos marcadores inflamatórios sistêmicos.

2.5 Associações imunológicas entre DRC e PC

Bactérias da placa bacteriana periodontal liberam metabólitos que difundem para o epitélio juncional. Esses metabólitos incluem ácido butírico e propiônico, que são tóxicos para os tecidos; peptídeos, que promovem a quimiotaxia de leucócitos; e lipopolissacarídeos de bactérias Gram-negativas. Estes e outros mediadores pró-inflamatórios sintetizados no epitélio juncional, como IL-1, PGE² e metaloproteinases da matriz (MMPs) podem invadir o epitélio juncional e penetrar no tecido conjuntivo (WILSON *et al.*, 1996).

É por esse mecanismo que os vasos sanguíneos tornam-se inflamados e sinais de quimiotaxia são estabelecidos para migração de leucócitos ao local da placa microbiana. Outros componentes bacterianos, como os lipopolissacarídeos, podem ativar células endoteliais diretamente ou indiretamente, induzindo a produção de mediadores inflamatórios de várias células do tecido conjuntivo. Estes componentes incluem histaminas, prostaglandinas e interleucinas como IL-1 β , MMPs de tecidos residentes de macrófagos, fibroblastos ou ceratinócitos. Os lipopolissacarídeos podem ativar também a cascata do complemento por via indireta, assim como induzir a produção de cininas (KORNMAN *et al.*, 1997).

Como mencionado, a PC é caracterizada por um processo inflamatório em que várias substâncias são produzidas e participam desta resposta inflamatória (LINDHE, 1999). Segundo Lamster *et al.* (1999), a destruição tecidual na PC é o resultado direto de efeitos tóxicos de bactérias e da resposta inflamatória do hospedeiro. Essas substâncias correspondem aos marcadores inflamatórios tais como citosinas, interleucinas, moléculas de adesão, proteínas de fase aguda, quimiocinas, entre outras (NOACK *et al.*, 2001).

Vários estudos avaliaram os marcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes com PC (D'AIUTO *et al.*, 2004; IDE *et al.*, 2003), e alguns observaram que estes marcadores estavam aumentados, como, por exemplo, as citosinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α e IL-6 (D'AIUTO *et al.*, 2005; GORSKA *et al.*, 2003), e conseqüentemente induziu a elevação plasmática das proteínas de fase aguda,

como PCR (AMAR *et al.*, 2003; BUHLIN *et al.*, 2003; CRAIG *et al.*, 2003), inclusive em pacientes com DRC (FRANEK *et al.*, 2006).

De fato, bactérias patogênicas da cavidade oral detêm a capacidade de evadir o sistema imunológico do hospedeiro e produzir inflamação local, assim como de ter acesso à circulação e induzir resposta inflamatória sistêmica. Nos tecidos periodontais, os monócitos e outras células imunológicas reconhecem lipopolissacarídeos da parede bacteriana e outros receptores agonistas e secretam vários mediadores inflamatórios já citados, como PGE², IL-1 β , TNF- α . O efeito da disseminação sistêmica dessas bactérias resulta na ativação hepática e elevação dos níveis de IL-6 e PCR. Posteriormente, esses microrganismos são capazes de invadir o endotélio das artérias e penetrar em placas de ateromas, contribuindo para a aceleração da aterosclerose e o desenvolvimento de DCVs, principal causa de morbimortalidade na DRC (KSHIRSAGAR *et al.*, 2007).

A IL-6 é uma citosina circulante produzida por uma grande variedade de células, como linfócitos T e B, fibroblastos, células endoteliais e hepatócitos e tem sido identificada como um marcador associado com a aterosclerose e sua progressão (TZOULAKI *et al.*, 2005). Esta citosina ativa proteínas de fase aguda que são aquelas cujas concentrações plasmáticas se alteram em, pelo menos, 25% durante as doenças inflamatórias. Entre as proteínas de fase aguda, a PCR destaca-se por apresentar meia-vida plasmática curta (aproximadamente 19 horas) e a sua concentração plasmática está exclusivamente relacionada à síntese nesse período (KOENIG *et al.*, 1999). A PCR é um pentâmero, produzido principalmente no fígado em resposta à secreção de IL-6, mas também pode ser produzida no endotélio com placas ateroscleróticas, células musculares lisas, macrófagos e adipócitos (CALABRO *et al.*, 2003; YASOJIMA *et al.*, 2001).

Em condições normais, a PCR e outras moléculas de fase aguda estão, geralmente, presentes em níveis muito baixos no sangue, mas podem se elevar drasticamente em apenas 72 horas após lesão tecidual ou inflamação (IDE *et al.*, 2003). A PCR tem sido considerada um importante marcador sistêmico da inflamação (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003)

Esta proteína tem se mostrado um forte preditor de risco para eventos cardiovasculares entre indivíduos com DCVs e indivíduos sem DCVs conhecidas

(HAVERKATE *et al.*, 1997). Essa predição é igualmente forte para homens e mulheres e é independente do valor preditivo dos lipídios séricos (DANESH *et al.*, 2000; RIDKER *et al.*, 1998, 2000). A PCR pode ser sintetizada como parte de uma resposta não específica de fase aguda devido a danos teciduais, infecções e neoplasias malignas (CRAIG *et al.*, 2002).

Em estudo de coorte, envolvendo 66 pacientes com DRC em estágios pré-dialíticos, foram avaliados parâmetros clínicos e PCR. Após um ano de acompanhamento, verificou-se alta prevalência de inflamação e os elevados níveis séricos de PCR foram preditores de um estado inflamatório constante. Como ocorre em pacientes de diálise, inflamação na pré-diálise associou-se com baixa concentração de albumina, reduzida resposta à EPO e alta taxa de hospitalização (ORTEGA *et al.*, 2002). Os níveis de IL-6 e PCR estavam aumentados e foram inversamente relacionados com o *clearance* de creatinina. Uma correlação negativa entre PCR e albumina foi achada, confirmando a ligação entre inflamação crônica e má nutrição em pacientes com DRC (PANICHI *et al.*, 2001).

Os níveis plasmáticos de PCR, em pacientes com PC, e a correlação com a gravidade da doença e outros fatores foram avaliados desde 2001, por Noack *et al.* Os autores observaram que o aumento de PCR depende da gravidade da doença e de fatores como idade, tabagismo, índice de massa corporal e níveis de triglicerídios e colesterol.

Estudo sobre a associação entre marcadores inflamatórios e RFG, em pacientes com DRC, foi realizado por Pecoits-Filho *et al.* (2003). Os resultados mostraram que uma baixa filtração glomerular estava associada com um aumento do estado inflamatório, expresso pelas concentrações elevadas de PCR ultrasensível (PCR-us) e pela correlação negativa entre IL-6 e RFG, sugerindo haver diminuída eliminação renal de citosinas pró-inflamatórias, com aumento da produção destas na uremia.

D'Aiuto *et al.* (2004) avaliaram o efeito do TP sobre as concentrações de PCR associada ao risco da DCV. No estudo, foram selecionados 94 pacientes, sistemicamente saudáveis, com PC severa generalizada, que receberam TP não cirúrgico. Parâmetros clínicos periodontais, IL-6 e PCR foram avaliados dois e seis meses após TP. Com o tratamento houve uma significativa redução somente dos

níveis de PCR, sendo que 40 participantes reduziram o índice de risco cardiovascular. Os autores concluíram que a PC pode adicionar carga inflamatória, o que poderia aumentar o risco cardiovascular baseado nas concentrações de PCR.

Resultados semelhantes foram observados em pacientes japoneses com PC. Neste estudo, foram incluídos 24 pacientes com PC moderada a severa e 21 sem doença periodontal ou sistêmica. Os marcadores inflamatórios avaliados foram PCR-us, IL-6 e TNF- α . No período basal, o grupo com PC apresentou níveis significativamente mais elevados de PCR comparado ao controle e, após o TP, houve uma redução dos níveis de PCR, com tendência a significância estatística. O efeito do tratamento sobre os níveis de IL-6 e TNF- α mostrou que não houve diferenças em ambos os grupos após o TP (YAMAZAKI *et al.*, 2005).

Em outro estudo, verificou-se a possível correlação da PCR com a microflora periodontal, e foi constatado que as concentrações elevadas de PCR estavam associadas à infecção por microrganismos do biofilme periodontal, especialmente *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* e *Bacteroides (Tanerella) forsythus* (KADIROGLU *et al.*, 2006).

A destruição do tecido periodontal e a síntese de IL-6 local estão associadas com elevados níveis plasmáticos de IL-6 em transplantados, o que poderia significar mais um risco associado aos fatores de rejeição de transplantes (IOANNIDOU *et al.*, 2006a).

Um estudo com pacientes em HD investigou a possível associação entre inflamação periodontal e o processo aterosclerótico. No estudo, foram avaliados: PCR, TNF- α , IL-6 e a espessura da íntima-média da artéria carótida. Os resultados mostraram que pacientes com DRC e PC severa apresentaram significativo aumento na concentração de PCR sérica e maior espessura da íntima-média da artéria carótida (FRANEK *et al.*, 2006).

Forner *et al.* (2006) investigaram a hipótese de que a bacteremia causada após curetagem periodontal de pacientes com PC resultaria na elevação de níveis plasmáticos de citosinas. Vinte pacientes com PC foram submetidos à curetagem e amostras de sangue foram obtidas oito horas após o TP para dosagem das citosinas. Os autores concluíram que os níveis plasmáticos de IL-6 estavam

significativamente aumentados e os de IL-8, diminuídos. Nenhuma mudança significativa ocorreu nos níveis de TNF- α , IL-10 e IL-1 β .

Entretanto, um estudo de revisão sistemática sobre o efeito do TP nos níveis séricos de PCR realizados em ensaios clínicos controlados e randomizados concluiu não haver diferença significativa nos níveis de PCR antes do tratamento e após. Mas os autores confirmaram haver evidência da presença de inflamação sistêmica nos pacientes com PC e sustentaram também a hipótese de que TP pode reduzir os níveis de PCR sistêmico (IOANNIDOU *et al.*, 2006b).

Um importante estudo clínico randomizado foi realizado com o propósito de avaliar a ligação entre PC e DCV. Para isso, participaram 120 pacientes com PC severa, randomizados de acordo com o TP cirúrgico e não cirúrgico. Os parâmetros avaliados foram: marcadores inflamatórios, marcadores da coagulação e a dilatação de fluxo mediado da artéria braquial, medidos antes do tratamento e um, sete, 30, 60 e 180 dias após o TP. Após um dia de tratamento, o TP cirúrgico resultou em aguda disfunção endotelial, observada pela redução de fluxo mediado da arterial braquial com aguda e imediata resposta inflamatória sistêmica, evidenciada pelo significativo aumento dos marcadores PCR, IL-6, E-selectina, fator Von Willenbrand. Entretanto, seis meses depois do tratamento, os benefícios obtidos com o restabelecimento da saúde bucal foram associados com a melhora da função endotelial (TONETTI *et al.*, 2007).

Além disso, outra revisão sistemática e metanálise, que também avaliou a relação entre PCR e PC, foi realizada a partir de 448 artigos, e somente 18 foram elegíveis. A maioria dos estudos mostrou que os níveis de PCR foram maiores nos pacientes com PC do que nos controles, ou seja, nesses pacientes, os níveis de PCR foram acima de 2,1 mg/L. A metanálise dos estudos transversais demonstrou que a diferença dos níveis de PCR entre pacientes e controles foi de 1,56 mg/L. Os estudos de intervenção evidenciaram que os níveis de PCR reduziram 0,50 mg/L ($p=0,02$) após o TP. Portanto, existe forte evidência de que PCR plasmática em indivíduos com PC está elevada, comparada aos indivíduos do controle. Mas existe pouca evidência do efeito do PT sobre a redução dos níveis de PCR (PARASKEVAS *et al.*, 2008).

Novamente Blach *et al.* (2009) analisaram a influência da PC sobre TNF- α , IL-6, PCR-us de pacientes submetidos a transplante renal e na sobrevida dos enxertos. No estudo, observaram que PC severa estava associada com aumento das concentrações de PCR-us e evidenciando aumentar o risco de morte desses pacientes após transplante renal.

Outro estudo com metodologia semelhante ao presente estudo comparou marcadores inflamatórios em indivíduos controle e pacientes com PC e observou o efeito do TP não cirúrgico sobre esses marcadores após três meses. A amostra constou de 20 indivíduos sem doença sistêmica (controle) e 25 pacientes com PC moderada a severa. Na comparação do período basal, os níveis de IL-6 mostraram-se significativamente maiores no grupo com PC. O tratamento foi efetivo baseado nos parâmetros clínicos periodontais analisados. As concentrações de IL-6 e de PCR-us diminuíram significativamente três meses após o TP ($p=0,001$ e $p=0,006$ respectivamente). Aparentemente, a PC mostrou-se associada com concentrações aumentadas de IL-6 e PCR, as quais diminuíram após o tratamento (MARCACCINI *et al.*, 2009).

Graziani *et al.* (2010) investigaram os efeitos do tratamento da PC sobre o RFG por meio da análise de marcadores da função renal como cistatin C e *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e de outros marcadores de inflamação como PCR, amiloide A sérico, D-dimer e fibrinogênio. Os autores verificaram que o RFG, calculado pela cistatin C, foi positivamente afetado pelo TP, porém pelo MDRD não. Logo após o tratamento, houve significativo aumento de PCR e amiloide A sérico, enquanto D-dimer e fibrinogênio não se modificaram. Os valores se normalizaram após 30 dias.

Pelos estudos que procuraram estabelecer correlação entre a PC e a DRC, foi possível verificar que esta associação parece ocorrer via resposta inflamatória sistêmica. Entretanto, ainda são poucos os estudos que avaliaram os efeitos do TP, especialmente em pacientes com DRC nos estágios pré-dialíticos.

3 HIPÓTESE

De acordo com a literatura apresentada, foi possível sugerir as seguintes hipóteses:

- a. a PC, por apresentar grande carga bacteriana e resposta inflamatória sistêmica, provavelmente, tem potencial de aumentar a carga inflamatória de pacientes com DRC;
- b. o TP não cirúrgico eficaz pode determinar a diminuição dessa carga inflamatória local e sistêmica associada a DRC;
- c. apesar de não haver associação entre PC e hepcidina estabelecida na literatura, esta relação parece provável e justifica ser testada, devido ao papel da inflamação na indução da expressão do hormônio hepcidina.

Assim, pela reprodutibilidade das técnicas de TP, de dosagem dos marcadores inflamatórios e a possível associação desses fatores com a DRC, acredita-se ser possível testar a hipótese de haver correlação entre os níveis dos marcadores inflamatórios sistêmicos IL-6, PCR e pró-hepcidina (pró-hormônio da hepcidina), na presença de PC e o efeito de seu tratamento. Caso essa hipótese se confirme, um passo importante terá sido dado no estabelecimento da associação entre DRC e PC.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

O objetivo do estudo foi avaliar a contribuição da PC na carga inflamatória observada na DRC, a ser testada pelo estudo do efeito do TP sobre marcadores sistêmicos da inflamação, visando determinar possível associação entre a PC e a DRC.

4.2 Objetivos específicos

- a. Analisar a expressão de IL-6, PCR-us, pró-hepcidina (pró-hormônio da hepcidina), hemoglobina, ferro sérico, ferritina e índice de saturação da transferrina em pacientes com DRC e PC e em pacientes com PC, mas sem doença sistêmica.
- b. Analisar a expressão de IL-6, PCR-us, pró-hepcidina (pró-hormônio da hepcidina), hemoglobina, ferro sérico, ferritina e índice de saturação da transferrina três meses depois do TP não cirúrgico dos mesmos participantes.
- c. Analisar os parâmetros periodontais: nível de inserção clínica (NIC), profundidade de sondagem (PS), sangramento à sondagem (SS), inflamação gengival (IG) e índice de placa (IP) antes do TP e três meses depois.
- d. Correlacionar a atividade dos marcadores inflamatórios e hematológicos entre si e com os parâmetros periodontais.

5 MATERIAL E METODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da UFJF, conforme parecer nº 327/2006, protocolo sob nº 942.248.2006 (ANEXO A).

Inicialmente, todos os indivíduos receberam informações a respeito da pesquisa, seus objetivos, importância e benefícios. A adesão à pesquisa foi espontânea, obtida por meio de consentimento pós-informado, não se promovendo obrigatoriedade ou constrangimento ao paciente.

5.1 População e amostra

Este foi um estudo de intervenção clínica controlado. Para isso, foram realizadas avaliações médicas e odontológicas de 452 indivíduos, sendo 329 pacientes com DRC e 123 sem doença sistêmica. As avaliações foram realizadas no programa de DRC do Centro de Atenção à Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), na clínica da Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN), e na Clínica de Periodontia da Faculdade de Odontologia da UFJF, a partir de agosto de 2008. Dos 452 indivíduos avaliados, somente 62 preencheram os critérios de inclusão do estudo.

Portanto, iniciaram este estudo 40 pacientes voluntários com DRC nos estágios pré-dialíticos 3, 4 e 5 e 22 sem doença sistêmica, de ambos os sexos, de idade entre 18 e 65 anos. O critério de inclusão do diagnóstico da DRC baseou-se na proposta da *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* da *National Kidney Foundation* (K/DOQI, 2002).

A definição de DRC foi estabelecida para pacientes com filtração glomerular (FG) menor que 59 mL/min/1,73 m² (estágios 3, 4 e 5), ou seja, com diagnóstico prévio de DRC e em tratamento conservador. A FG foi estimada usando-se a fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (LEVEY *et al.*, 2000). Os

critérios de inclusão para o diagnóstico da PC foram propostos por Machtei *et al.* (1992), que compreendem voluntários com mínimo de 20 dentes naturais remanescentes, que apresentaram dois ou mais dentes com NIC ≥ 6 mm e um ou mais sítios com PS ≥ 5 mm.

Já os critérios de não inclusão para seleção dos voluntários foram propostos por Ide *et al.* (2003) como segue: ter recebido TP há menos de seis meses; tabagista e ex-tabagista há menos de dez anos; uso de antibioticoterapia e de medicação anti-inflamatória esteroide ou não esteroide nos últimos seis meses antecedentes ao estudo. Além desses, foram excluídos os voluntários com doenças sistêmicas inflamatórias, neoplasias e infecções, bem como as gestantes e mulheres em período de amamentação (APÊNDICE A).

5.2 Avaliações clínicas

Numa primeira visita, foram realizados procedimentos de exame clínico geral e exame clínico periodontal, conforme descrito abaixo.

5.2.1 Exame clínico geral

Todos os participantes foram submetidos a exame médico detalhado, para diagnóstico das condições clínicas sistêmicas, realizado por um único examinador médico. Por meio da anamnese detalhada, foram obtidos os dados sociodemográficos, a história da doença atual, doenças de base, as comorbidades, história familiar, história social, medicamentos em uso, e, por meio do exame físico, foram obtidas as características clínicas da pressão arterial em três posições (deitado, sentado e em pé), frequência cardíaca, frequência respiratória, altura, peso, cintura abdominal, cintura de quadril e presença ou não de linfonodos cervicais. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido pelo cálculo do peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado em metros (APÊNDICE B). Exames

médicos laboratoriais, incluindo creatinina e glicemia, foram conduzidos pelo médico na Fundação IMEPEN e no laboratório de análises clínicas do hospital universitário da UFJF.

O diagnóstico de DM foi determinado pela glicemia ≥ 126 mg/dL ou pela história prévia de uso de medicação para controle da diabetes nas últimas duas semanas.

5.2.2 Exame clínico periodontal

Todos os participantes foram submetidos a um exame odontológico detalhado para diagnóstico das condições clínicas periodontais, realizado por um único examinador periodontista. Inicialmente, foi feita uma anamnese, contendo a história bucodental e hábitos parafuncionais (bruxismo, apertamento dental, onicofagia, entre outros). Posteriormente, foi realizado o exame físico bucal e periodontal. Depois de realizado o exame, os participantes foram diagnosticados com PC quando apresentaram dois ou mais dentes com NIC ≥ 6 mm e um ou mais sítios com PS ≥ 5 mm (IDE *et al.*, 2003; MACHTEI *et al.*, 1992) (APÊNDICE C) (FIG. 8).

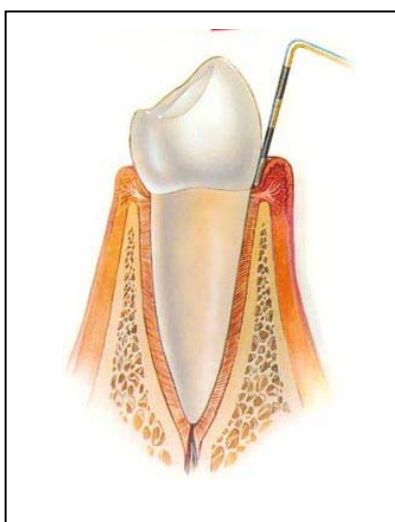


FIGURA 8 - Desenho da sondagem periodontal

Fonte: <http://carpaneiz.com.br/periodontia.htm>

O exame periodontal compreendeu a sondagem de seis sítios em cada dente (mesiovestibular, mesial, mesiolingual, distovestibular, distal, distolingual), realizado por periodontista previamente treinado, calibrado e cego para o grupo de pacientes avaliado, utilizando uma sonda periodontal milimetrada, tipo Williams, graduada a cada milímetro (PQ-W, Hu Friedy Manufacturing Inc., Chicago. IL, USA). Os parâmetros clínicos de diagnóstico periodontal avaliados foram:

- a. profundidade de sondagem (**PS**) – é quantificada pela medida em milímetros da margem gengival ao fundo do sulco ou bolsa periodontal; cada medida representou a média obtida da sondagem repetida por três vezes para cada sítio;
- b. sangramento à sondagem (**SS**) – determinado pela presença (+) ou ausência (-) de sangramento observado, durante 30 segundos, após a primeira inserção da sonda na bolsa periodontal, expresso em porcentagem em relação ao número de sítios;
- c. nível de inserção clínica (**NIC**) – é quantificado em milímetros pela distância do limite amelocementário (junção cimento-esmalte) ao fundo do sulco ou bolsa periodontal, cada medida foi repetida por três vezes;
- d. inflamação gengival (**IG**) – quantifica a presença de inflamação gengival; percorre-se levemente a ponta da sonda periodontal sob a gengiva marginal da face a ser examinada, registrando-se imediatamente a presença (+) ou ausência (-) de inflamação e sangramento da gengiva marginal. A inflamação foi mensurada por escore: 0- ausência, 1- pouca, 2- moderada, 3- severa;
- e. índice de placa (**IP**) – quantifica a presença de placa bacteriana, percorrendo-se a ponta da sonda periodontal sobre a superfície examinada e verificada a presença (+) ou ausência (-) de placa visível junto à margem gengival, registrando o resultado imediatamente após. A medida de placa foi feita por escore: 0- ausência, 1- pouca, 2- moderada, 3- severa.

Radiografias periapicais de todos os dentes foram realizadas, utilizando-se a técnica do paralelismo, para determinação de perda óssea e de alguma lesão periapical, sendo esta última, critério de não inclusão.

5.2.3 Exames laboratoriais

Amostras de sangue venoso (20 mL) foram coletadas antes do TP e aos três meses depois do tratamento. Os participantes se apresentaram para coleta em jejum entre 7h e 9h da manhã. O sangue total contido em um tubo foi anticoagulado em ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e uma alíquota, foi separada para avaliação do hemograma, pela técnica automatizada Coulter¹. O restante do sangue do tubo com EDTA foi centrifugado por cinco minutos a 1.800 x g para a separação do plasma, que foi separado em alíquotas e armazenado em freezer a -70°C para as análises das concentrações de IL-6.

O soro foi obtido pela adição de sangue venoso no outro tubo a vácuo, contendo um ativador da coagulação. Após centrifugação por 15 minutos a 1.800 x g, o soro foi separado. Parte do soro foi separada em alíquotas para avaliação de ferritina pela técnica de Electroquimioluminescência²; ferro sérico pela técnica de Ferrozine³ e índice de saturação de transferrina pela técnica Goodwin modificada⁴. E o restante do soro também foi armazenado em freezer a -70°C para análise de PCR-us e pró-hepcidina (pró-hormônio da hepcidina).

A filtração glomerular estimada (FGe) foi realizada a partir da dosagem da creatinina sérica, empregando-se fórmula do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ($RFGe = 186 \times (CrS) \times (idade) \times (0,742 \text{ se mulher}) \text{ ou } \times (1,210 \text{ se afro-americano})$) (LEVEY *et al.*, 2000).

A concentração de IL-6 foi analisada no plasma pela técnica de imunoensaio utilizando o kit comercial da Human IL-6 ELISA⁵ kit II BD OptEIA de acordo com instruções do fabricante, com valores expressos em picogramas por mililitro (pg/mL). As leituras foram realizadas por leitor automático de microplacas, a absorvância foi lida no comprimento de onda de 450 nm em espectrofotômetro⁶ no Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFJF.

¹ Stks, Coulter Corporation, Miami, USA

² Modular Roche, Roche Diagnostic System, New Jersey, USA

³ Backman, Synchron Clinical System, San Diego, CA

⁴ Backman, Synchron Clinical System, San Diego, CA

⁵ BD OPTÉIA Kit IL-6 Human, BD Biosciences, CA, USA

⁶ Spectramax 190, Molecular Devices Inc., USA

Os níveis de pró-hepcidina foram mensurados no soro pela técnica de imunoenensaio por meio do kit DRG Hpcidin Prohormone ELISA⁷ de acordo com instruções do fabricante, com valores expressos em nanogramas por mililitro (ng/mL). As leituras foram realizadas por leitor automático de microplacas, a absorvância foi lida no comprimento de onda de 450 nm em espectofotômetro⁶ no ICB.

A PCR-us foi quantificada no soro pelo método de nefelometria de alta sensibilidade⁸, de acordo com ensaios já padronizados, com os valores expressos em miligramas por litro (mg/L) no ICB.

5.3 Protocolo experimental

Cronograma de consultas (visitas) dos participantes:

- a. visita 1 – exame clínico geral e exame clínico periodontal;
- b. visita 2 – primeira coleta de sangue;
- c. visita 3 – orientação de higienização e profilaxia periodontal;
- d. visita 4 - tratamento periodontal, por raspagem supra e subgengival da arcada, quadrante I;
- e. visita 5 - tratamento periodontal, por raspagem supra e subgengival da arcada, quadrante II, sete dias após a visita 4;
- f. visita 6 - tratamento periodontal, por raspagem supra e subgengival da arcada, quadrante III, sete dias após a visita 5;
- g. visita 7 - tratamento periodontal, por raspagem supra e subgengival da arcada, quadrante IV, sete dias após a visita 6;
- h. baseline 0 – dia 0 para início de contagem de intervalo de três meses; um dia após a visita 7;
- i. visita 8 - interconsulta de manutenção periodontal após 15 dias;

⁷ DRG International Inc., USA

⁸ Cobas Mira, Roche Diagnostic System, New Jersey USA

- j. visita 9 - interconsulta de manutenção periodontal após 30 dias;
- k. visita 10 - interconsulta de manutenção periodontal após 60 dias;
- l. visita 11 - reavaliação do exame clínico geral e periodontal após 90 dias;
- m. visita 12 - segunda coleta de sangue.

O fluxograma das consultas é apresentado na FIG. 9.

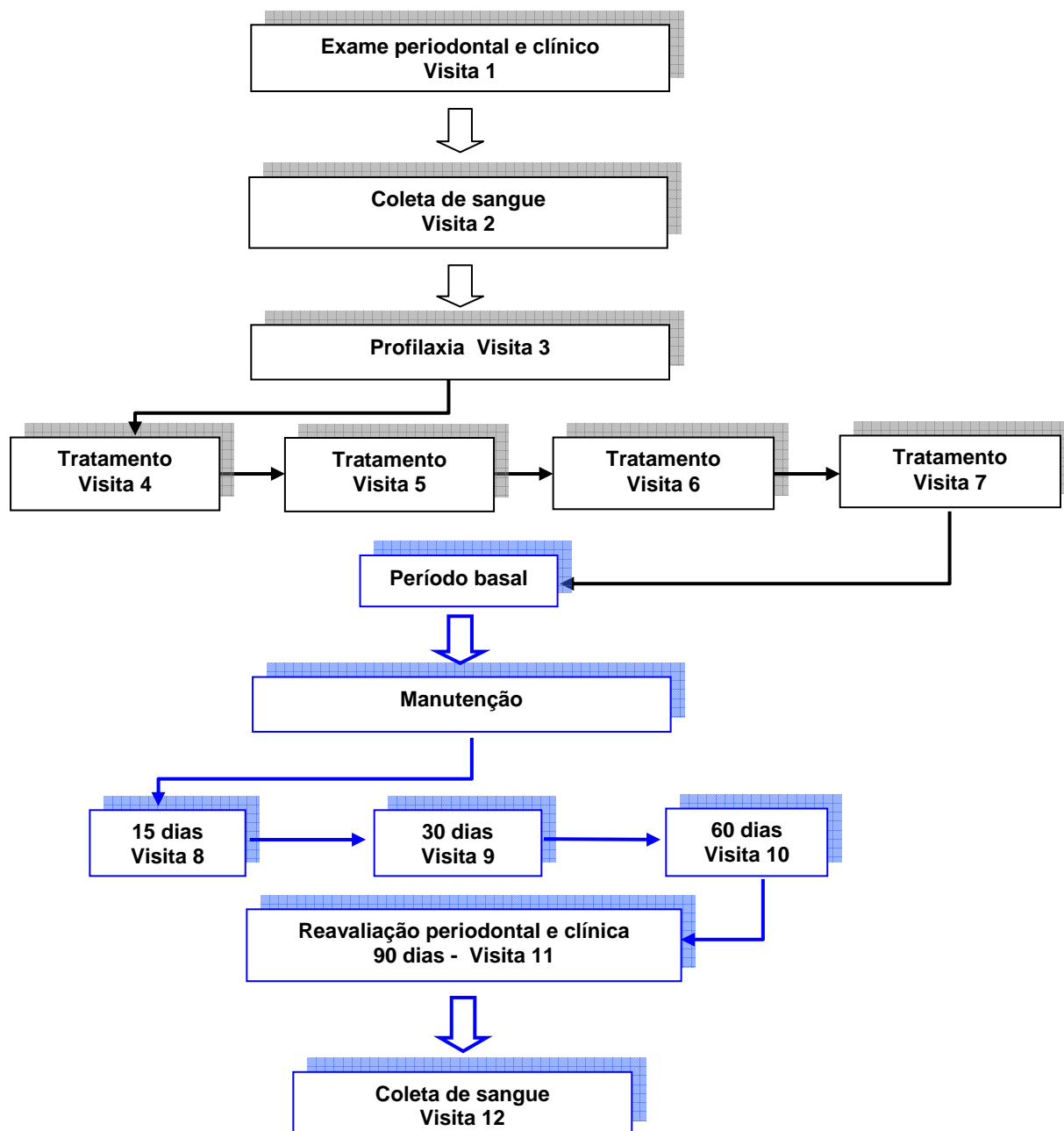


FIGURA 9 - Fluxograma dos procedimentos clínicos

5.3.1 Tratamento periodontal

As raspagens supragengival, subgengival e aplainamento radicular sob anestesia local, quando necessário, foram realizados utilizando ultrassom⁹ e curetas de Gracey e mini-Gracey¹⁰ da coleção principal (5-6, 7-8, 11-12 e 13-14), além de profilaxia com taça de borracha e pasta profilática¹¹ de granulação fina. Nesta terapia, foi realizado um quadrante por consulta sem limite de tempo, em quatro consultas, com intervalo de sete dias cada, de acordo com a necessidade individual.

Em cada consulta, os participantes receberam instruções de higiene oral para utilização de escova dental pela técnica de Bass modificada, fio dental e outros meios complementares (escova interdental, escova unitufo e escovação de língua) de acordo com a necessidade individual.

As áreas instrumentadas foram reavaliadas após 15 dias e receberam nova reinstrumentação, quando havia a persistência de cálculo e sangramento. Após 30, 60 e 90 dias, foram realizadas as consultas de manutenção do tratamento, e todos os participantes foram submetidos novamente a controle de placa supra e subgengival, profilaxia profissional e reforço das instruções de higiene oral de forma individualizada para orientação e motivação dos participantes.

5.3.2 Reavaliação clínica

Aos 90 dias de manutenção do TP, foi realizada a reavaliação final, com novo exame periodontal e médico, quando foram coletados novamente os mesmos parâmetros clínicos da avaliação inicial. Logo após a reavaliação clínica final, os participantes foram encaminhados e submetidos à nova coleta de sangue e novamente foram dosados os mesmos parâmetros bioquímicos iniciais. Todos os

⁹ Modelo Profi 2 – Dabi – S. Paulo

¹⁰ Hu-Friedy®, Mgf. Co. Inc., Chicago, IL, USA

¹¹ Herjos – Vigodent – São Paulo

dados clínicos, laboratoriais e procedimentos realizados foram registrados a cada consulta em fichas específicas (APÊNDICE D, E, F).

5.4 Análise estatística

Para definição do número de participantes do estudo foi levada em consideração a variação encontrada em dois estudos publicados (BUHLIN *et al.*, 2003; YASMIN *et al.*, 2005), que apresentavam como objeto de pesquisa marcadores plasmáticos de inflamação em indivíduos com características e metodologia semelhantes aos deste estudo. Inicialmente, foram realizados testes de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade de distribuição das amostras.

Nos dados demográficos, as variáveis numéricas foram descritas utilizando-se média e desvio padrão, e as categóricas, por meio de porcentagem. Nas comparações entre os grupos DRC e controle no período inicial, foram utilizados teste t para amostras independentes ou a prova não paramétrica de Mann-Whitney. Na comparação antes e depois do TP, foram realizados teste t pareado ou teste de Wilcoxon, quando distribuição não normal fosse identificada.

As correlações entre os marcadores inflamatórios entre si e com os parâmetros clínicos periodontais foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson, para variáveis com distribuição normal, ou coeficiente de correlação de Spearman, quando distribuição não normal. Posteriormente, análise de regressão linear multivariada foi realizada, utilizando como variável dependente a pró-hepcidina após o TP com o delta das variáveis independentes que apresentaram correlações previamente (IL-6, PCR-us, RFG, NIC, PS \geq 5, ferritina e saturação de transferrina). Todos os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando apresentavam um $p < 0,05$. As análises foram realizadas utilizando o programa SPSS v.13.0.

5.5 Aspectos éticos

Todos os participantes foram inicialmente esclarecidos e orientados a respeito da participação no estudo, quanto aos procedimentos a serem realizados para a avaliação e tratamento. Eles foram esclarecidos de que poderiam desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo decorrente dessa decisão. Em qualquer etapa do estudo, cada participante teve acesso ao responsável pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Embora os resultados sejam objeto de comunicação científica, a identidade dos participantes não foi divulgada.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, o participante teve assegurado o direito a tratamento específico na instituição. Após concordarem em participar da pesquisa, os mesmos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (APÊNDICE G).

6 RESULTADOS

Os resultados e a discussão serão apresentados na forma de um artigo científico intitulado “*Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease*”, aceito para publicação no CLINICS, em 24/02/2011.

Além disso, o presente estudo originou: resumos de trabalhos apresentados em congressos na modalidade pôster e apresentação oral (APENDICES H, I, J e K).

ARTIGO CIENTÍFICO

TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS DECREASES SERUM PROHEPCIDIN LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Aceito para publicação na Revista CLINICS em 24/02/2011

Formatado de acordo com as normas do periódico

CLINICS 2011; 66(4):1-6

CLINICAL SCIENCE

TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS DECREASES SERUM PROHEPCIDIN LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**Eduardo Machado Vilela,^I Jessica Amaral Bastos,^{II} Natalia Fernandes,^{III} Ana Paula Ferreira,^{IV} Alfredo Chaoubah,^V Marcus Gomes Bastos^{VI}**

^IDepartment of Dentistry Clinics, Federal University, Juiz de Fora, MG, Brazil. ^{II}Department of Dentistry, Miner Institute of Studies and Research in Nephrology, Juiz de Fora, MG, Brazil. ^{III}Department of Internal Medicine, Federal University, Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil. ^{IV}Institute of Biological Sciences, Federal University, Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil. ^VDepartment of Statistics, Federal University, Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil. ^{VI}Department of Nephrology, Federal University, Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil.

OBJECTIVE: To determine the impact of periodontal treatment on serum levels of prohepcidin (the prohormone of hepcidin) and systemic inflammation markers, as well as correlations among these markers, in patients with chronic periodontitis and chronic kidney disease who were not undergoing dialysis.

METHODS: We included 56 chronic periodontitis patients, 36 with chronic kidney disease and 20 without systemic diseases and with normal renal function (control group). Chronic kidney disease was defined as suggested by the National Kidney Foundation. Chronic periodontitis was defined through clinical attachment level and by probing pocket depth, according to the American Association of Periodontology. The inflammatory markers ultrasensitive C-reactive protein, interleukin-6, and prohepcidin were evaluated before and 3 months after periodontal treatment.

RESULTS: The efficacy of periodontal treatment was confirmed by the improvement in clinical parameters of chronic periodontitis in the control and chronic kidney disease groups. Periodontal treatment resulted in significant reductions in C-reactive protein, interleukin-6 and serum prohepcidin levels in both groups. Moreover, in multivariate linear regression, the reduction in prohepcidin after periodontal treatment was significantly and independently associated with interleukin-6 levels in the control group.

CONCLUSIONS: By inducing a decline in the systemic inflammatory response and a decrease in serum prohepcidin, successful periodontal treatment may represent an important means of ameliorating the inflammatory burden seen in patients with chronic kidney disease. Trial registration: ISRCTN59866656.

KEYWORDS: Prohepcidin; chronic periodontitis; chronic kidney disease; inflammatory markers; periodontal treatment.

Vilela EM, Bastos JA, Fernandes N, Ferreira AP, Chaoubah A, Bastos MG. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. Clinics. 2011; 66(4):1-6.

Received for publication on January 17, 2011; First review completed on February 4, 2011;

Accepted for publication on February 24, 2011

E-mail: eduardo.vilela@ufff.edu.br

Tel.: 55 32 3216-8654

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is considered a worldwide public health problem, mainly due to its high morbidity and mortality. With the progressive and irreversible loss of renal function, several complications arise, anemia being one of the most frequent, due to erythropoietin (EPO) deficiency.¹ Treatment of CKD anemia is based on the replacement of exogenous EPO; however, 10% to 20% of patients do not respond adequately to this treatment.² The two most common reasons for unresponsiveness to EPO therapy are iron deficiency and inflammation. With our increasing understanding of the effect of inflammatory cytokines on erythropoietin and the rapidly evolving knowledge of the changes in iron metabolism that occur with inflammation, it is timely to review the elements of the inflammatory response in patients with CKD. EPO resistance is not unique to patients with CKD, but these patients may be at an increased risk, because inflammation is common in this disease and is associated with increased serum levels of proinflammatory cytokines (for instance, interleukin-6), which may drive the activation of hepcidin synthesis.^{3,4}

Hepcidin is a cationic peptide that is rich in cysteine.^{5,6} It is synthesized by the liver and excreted by the kidney, and its main function is homeostatic regulation of iron metabolism.^{7,8} The hormone hepcidin is derived from the two-step conversion of an 84-amino-acid-long peptide, preprohepcidin, first by N-terminal cleavage of a 24-amino-acid signal peptide to give rise to prohepcidin. This step is followed by a second cleavage of a 35-amino-acid peptide to yield the biologically active 25-amino-acid hepcidin (hepcidin 25), which is secreted into the serum. The target for serum hepcidin is the iron exporter ferroportin 1, which is found in the plasma membranes of most body cells and is found at high concentrations in duodenal enterocytes,

macrophages, and hepatocytes.^{3,8} The gene that encodes hepcidin is regulated by iron load, anemia, and, in particular, chronic inflammation.⁷

Chronic periodontitis (CP) is an immunoinflammatory disease caused by Gram-negative bacteria that destroy the supporting tissues of the teeth,⁹ induce local inflammation, and are associated with a systemic inflammatory response.^{10,11} Recent studies have shown an association between high levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) and periodontitis, an association that decreases after periodontal treatment (PT).^{12,13} Due to this association with the systemic inflammatory response, CP has recently been included as a nontraditional risk factor for CKD.¹⁴

We hypothesized that part of the chronic inflammatory response seen in CKD patients stems from CP, which, through an increase in the expression of inflammatory markers, such as IL-6, stimulates hepcidin synthesis. Therefore, the aim of this study was to determine the impact of PT on the serum level of prohepcidin (the prohormone of hepcidin) and on systemic inflammation markers, as well as their correlations, in patients with CP and CKD.

MATERIALS AND METHODS

The present study was an interventional, controlled, nonrandomized clinical trial in which the participants, all of whom had a diagnosis of CP, received PT (Trial registration: ISRCTN59866656). The patients with CP were divided into two groups. The first group consisted of CKD patients at stages 3 to 5 who were undergoing conservative treatment. These patients were recruited from the PREVENRIM, a CKD prevention clinic at the Interdisciplinary Nucleus of Studies,

Research and Treatment in Nephrology (NIEPEN) of the Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). The second group was a control group that consisted of patients with no systemic disease from the Periodontology Clinic of the School of Dentistry at UFJF. All patients presented moderate to severe CP, which compromised at least two teeth with pocket probing depth (PPD) sites ≥ 5 mm, at least one site with a clinical attachment level (CAL) ≥ 6 mm, and radiographic evidence of alveolar bone loss.¹⁵

The glomerular filtration rate (GFR) was estimated from serum creatinine using an equation from the study “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD).¹⁶ The diagnosis and stage of CKD were determined according to the criteria of the United States National Kidney Foundation.² Patients with two documented diagnoses of proteinuria and/or glomerular hematuria and a GFR ≤ 60 mL/min/1.73 m², measured at least 3 months apart, were diagnosed with CKD.² This study included patients over 18 years of age, with a minimum of 20 natural teeth and without periapical lesions, who had received no periodontal, antimicrobial, or anti-inflammatory treatment within the last 6 months and who had not used steroids or immunosuppressant drugs. The exclusion criteria were pregnancy or breast-feeding in women and smoking or past history of smoking in people who had quit smoking within the last 10 years.¹¹

Of a total of 329 patients with CKD, 40 were eligible for the study. Four were excluded due to the need for dialysis treatment (2 patients) or hospitalization (2 patients). In the control group, 22 patients were selected from a total of 123 individuals; however, 2 were excluded: 1 patient became pregnant, and the other had an acute upper respiratory tract infection. Therefore, 36 patients from the CKD group and 20 from the control group completed the study (Figure 1). The groups were selected over a period of 6 months to avoid differences in the results due to

variations in sample storage time. After being informed about the study, all participants signed a written consent form approved by the Ethics Committee on Research on Human Beings of the UFJF (#942.248.2006/report # 327/2006). The sample size was defined based on data from an intervention study on CP.¹¹

Initially, the patients underwent a complete medical examination. Next, a periodontal examination and complementary periapical radiography were performed. The evaluation included the number of teeth, plaque index (PI), gingival index (GI), assessment of bleeding on probing (BOP), PPD, sites with PPD \geq 5 mm (PPD \geq 5), and CAL. The periodontal exam was performed on six different sites (mesiobuccal, buccal, distobuccal, distolingual, lingual, and mesiolingual) around each tooth. A millimetered probe was used to obtain these data. All exams were repeated 3 months after the PT.

Both groups received instructions on oral hygiene techniques, including the manual techniques of tooth and interproximal brushing and how to use dental floss and perform supragingival prophylaxis. The nonsurgical periodontal therapy consisted of radicular scraping and subgingival curettage, which used standard instrumentation with Gracey curettes and ultrasound devices and was performed in 1-hour sessions over an average period of 4 weeks. Local anesthesia was used when necessary. Upon concluding the periodontal treatment, participants were followed up after 15, 30, 60, and 90 days. At each return visit, instructions on oral hygiene and supragingival prophylaxis were provided.

Blood samples were collected for biochemical analysis at baseline and 3 months after PT. Venous blood was collected in vacuum tubes between 7:00 am and 9:00 am after 12 hours of fasting. One tube that contained EDTA was analyzed for the following blood parameters: complete hemogram (automated Coulter STKS),

serum iron (ferrozine), ferritin (electrochemiluminescence), and transferrin saturation index (Labtest ferrozine). Plasma samples with EDTA/heparin and serum samples were immediately placed in ice, aliquoted within 1 hour, and stored at -80°C until use. Nephelometry was used for the dosage of plasma levels of ultrasensitive CRP (us-CRP). The concentration of IL-6 was evaluated in the plasma using the Human IL-6 ELISA Kit II BD OptEIA (BD Biosciences, CA, USA). The serum level of prohepcidin was evaluated using DRG Hpcidin Prohormone ELISA Kit (DRG International, Inc., USA). Reactions were read using a microplate reader (SpectraMax 190, Molecular Devices). The manufacturers' instructions were followed for all kits used in this study.

For statistical analyses, Kolmogorov-Smirnov tests were first performed to evaluate the normality of the sample distribution. In the demographic data, the numerical variables were described using the mean and standard deviation, while the categorical variables were described as percentages. In the comparisons between the CKD and control groups in the first period, Student's t-test for independent samples or the Mann-Whitney nonparametric test was used. For comparisons before and after PT, a paired t-test or Wilcoxon test was used when an abnormal distribution was identified. Correlations among the inflammatory markers and their relationships with the periodontal clinical parameters were analyzed using either the Pearson correlation coefficient for variables with a normal distribution or the Spearman correlation coefficient. A multivariate linear regression analysis was performed using prohepcidin after PT as a dependent variable and the difference of the values ($\text{delta} = \text{after} - \text{before PT}$) of the independent variables IL-6, us-CRP, estimated glomerular filtration rate (eGFR), CAL, PPD, ferritin, and transferrin saturation (TSat). All results were considered statistically significant at $p,0.05$. The analyses were performed using the SPSS v. 13.0 computer program.

RESULTS

Patients in the study groups had homogeneous demographic characteristics, and PT was the only variable in both groups. The main cause of CKD was hypertensive nephrosclerosis (30.6%). The comorbidities most frequently found in the CKD group were arterial hypertension (97.2%) and diabetes mellitus (27.8%). It is important to emphasize that no patient used statins or iron replacement therapy during the study. The study was conducted from August 2008 to March 2010 and was finished after the follow-up of the participants was complete.

At baseline, CP was more severe in patients with CKD than in the control group, as documented by significantly higher levels of IL-6 ($p = 0.04$) and us-CRP ($p = 0.03$) (Table 1), as well as patients with CKD who had more sites with PPD ≥ 5 mm ($p = 0.03$) and CAL ($p = 0.003$) (Table 2). The efficacy of PT was indicated by the significant decreases in the levels of inflammatory markers and the improvement in clinical parameters of CP observed 3 months after completion of PT (Table 2).

Prohepcidin, IL-6, and us-CRP levels decreased significantly after PT in both groups. In the control group, in addition to the decrease in the inflammatory markers, a significant increase was also observed in the levels of hemoglobin and ferritin associated with PT (Table 3).

In the Pearson correlation, a significant association could be seen between serum prohepcidin after PT and the delta of serum us-CRP in the CKD group, as well as between serum prohepcidin after PT and the deltas of serum IL-6, serum us-CRP, ferritin, and TSat in the control group (Table 4).

We constructed a multivariate linear regression model, in which the dependent variable was serum prohepcidin after PT and the independent variables

were the deltas of IL-6, us-CRP, eGFR, PPD, CAL, ferritin, and TSat. None of the independent variables was significantly and independently associated with the dependent variable in patients with CKD, whereas in the control group, only IL-6 (95% CI -45.40 to -4.49; $p = 0.02$) was significantly and independently associated with serum prohepcidin.

DISCUSSION

This work evaluated the impact of PT on the systemic inflammatory response and determined, for the first time, a causal association between CP activity and high serum levels of prohepcidin.

Inflammation plays a key role in the pathogenesis of arteriosclerosis, and chronic systemic inflammation has been associated with undesired cardiovascular outcomes in patients with CKD.¹⁷ Nevertheless, the nature and the source of inflammation are not always identified. CP is a chronic infectious disease caused by Gram-negative bacteria that determine the systemic inflammatory response.¹⁸ Local tissue destruction favors the systemic dissemination of periodontal pathogens and their products (for example, lipopolysaccharides) and locally produced inflammatory mediators, such as interleukin-1, IL-6, tumor necrosis factor, and prostaglandin E2, among others.⁹ It has been documented that CP induces an acute-phase inflammatory response that can be measured by the serum level of CRP.¹⁹ We noticed that CP was more severe in patients with CKD not yet on dialysis than it was in patients without systemic disease. Moreover, 3 months after PT, we observed a significant reduction in the CAL and the PPD clinical indices, both of which are markers of the severity of CP, thus confirming the success of the treatment.

Concomitant with the clinical improvement in CP, a reduction was observed in the serum levels of IL-6 and us-CRP, both of which are markers of the systemic inflammatory response, in agreement with the results of other publications.^{10,13,20,21} Considering that chronic inflammation is a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with hypertension and diabetes mellitus, the main causes of CKD, it is plausible that the immediate diagnosis of CP followed by PT should constitute an important preventive measure in the course of CKD in the everyday clinic.

Prohepcidin is a prohormonal form of hepcidin, a peptide originally discovered in studies that attempted to identify cationic, antimicrobial peptides in human blood⁵ and urine.⁶ The increase in the production of hepcidin in response to inflammation and the decrease in the availability of iron to microorganisms appear to be parts of the host defense mechanism against infection.⁸ In this study, it was observed for the first time that successful PT results in a decrease in the serum levels of prohepcidin in patients with CP with CKD (CKD group) or without CKD (control group). Due to its size, hepcidin passes through the glomerular membrane, and increased levels of prohepcidin have been associated with GFR in patients with renal diseases.²²⁻²⁴ For instance, an inverse relationship between prohepcidin and GFR was documented in renal transplant patients²³ and in patients treated with hemodialysis.²⁴ However, the decreased levels of serum prohepcidin observed in control patients (with CP and normal GFR) seen 3 months after PT suggests a causal association between CP and serum levels of prohepcidin. Moreover, no correlation between the GFR and prohepcidin levels was observed in either of the groups studied.

The synthesis of hepcidin increases during chronic infections. The regulation of prohepcidin and its active form hepcidin is thought to stem from a complex network of stimuli.²⁵ IL-6 is a proinflammatory cytokine that increases during inflammation and is considered an important stimulus for hepatic synthesis of hepcidin and other proteins of the acute phase, such as CRP.³ In fact, in the multivariate linear regression model, IL-6 was the only independent variable that was associated significantly and independently with the dependent variable serum prohepcidin level after PT in the control group.

Anemia is one of the main complications of CKD and results mainly from deficiency in the renal production of EPO.¹ Although the majority of patients respond to treatment with erythropoiesis-stimulating agents (ESA), up to 20% of patients have an inadequate therapeutic response.² The main causes of resistance to treatment with ESA are inflammation and iron deficiency.²⁶ In our patients, although CP was associated with high levels of prohepcidin, us-CRP, and IL-6, the iron parameters at baseline were within the recommended range. It is important to emphasize, however, that the present study was not designed to assess the impact of CP and its treatment on iron reserves and/or erythropoietic responses to ESA. Nonetheless, it is interesting to observe that the patients from the control group, who had CP but no other systemic disorders, showed an increase after PT of almost 1.0 g/dL in hemoglobin levels and an increase in serum ferritin levels. These findings suggest that CP, upon inducing a systemic inflammatory response, including high levels of hepcidin, reduces the availability of iron for erythropoiesis, which is then reversed by PT.

One limitation of this study is that it was not designed for individuals with anemia and therefore could not provide data on the impact of PT on anemia in CKD.

In addition, we used an ELISA for prohepcidin, a precursor that gives rise not only to hepcidin-25, but also to hepcidin-20 and hepcidin-22; consequently, it might not precisely reflect hepcidin activity.

In conclusion, this is the first report of an association between CP and serum levels of prohepcidin, the prohormone of hepcidin, in patients with CKD and individuals without systemic diseases. Our findings suggest that CP is more severe in patients with CKD and that it determines a systemic inflammatory response. Successful PT reduces the inflammatory burden and decreases the serum levels of prohepcidin, indicating that it may constitute a therapeutically important intervention during the course of CKD.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by Fundação Instituto Mineiro de Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN).

REFERENCES

1. Abensur H, Bastos MG, Canziani MEF. Aspectos atuais da anemia na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006, 28(2):104-107.
2. K/DOQI. National Kidney Foundation. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002, 39(2):S46-S75.
3. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004, 306(5704):2090-3.

4. Malyszko J, Malysko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialysed patients? *Am J Nephrol* 2005, 25(6):586-90.
5. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000, 480(2-3):147-50.
6. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001, 276(11):7806-10.
7. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002, 110(7):1037-44.
8. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18(2):394-400.
9. Kshirsagar AV, Offenbacher S, Moss KL, Barros SP, Beck JD. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The dental atherosclerosis risk in communities study. *Blood Purif* 2007, 25(1):125-32.
10. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res* 2004, 39(4):236-41.
11. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* 2003, 30(4):334-40.
12. Craig RG, Kotanko P, Kamer AR, Levin NW. Periodontal diseases: a modifiable source of systemic inflammation for the end-stage renal disease patient on haemodialysis therapy? *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22(2):312-5.

13. Marcaccini A.M, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, Souza AM, Faccioli LH et al. Circulation interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol* 2009, 80(4):594-602.
14. Fisher MA, Taylor GW. A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. *J Periodontol* 2009, 80(1):16-23.
15. Machtei EE, Christersson LA, Grossi SG, Dunford R, Zambon JJ, Genco RJ. Clinical criteria for the definition of established periodontitis. *J Periodontol* 1992, 63(3):206-14.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999, 130:461-70.
17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105:1135-43.
18. Philstrom BI, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005, 366(9499):1809-20.
19. Paraskevas S, Huizinga JD, Loss BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008, 35(4):277-9.
20. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2008, 51(2):446-53.
21. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Eng J Med* 2007, 356(9):911-20.

22. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. A possible role of hepcidin in the pathogenesis of anemia among kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2009, 41(8):3056-9.
23. Kato A, Tsuji T, Luo J, Sakao Y, Yasuda H, Hishida A. Association of prohepcidin and hepcidin-25 with erythropoietin response and ferritin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008, 28:115-21.
24. Brian Y, Zaritsky J. Hepcidin for clinics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4:1384-7.
25. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009, 75(9):976-81.

Table 1 - Characterization of the study population at baseline

	<i>Chronic Kidney Disease</i> (n = 36)	<i>Control</i> (n = 20)	<i>P value</i>
Clinical and demographic characteristics			
Age, mean±SD	53.17±12.00	43.4±0 11.00	0.06
Male gender, n (%)	23 (63)	9 (45)	0.17
White race, n (%)	23 (63.9)	13 (65)	0.97
Black race, n (%)	7(19.4)	4 (20)	0,98
Diabetes mellitus, n (%)	10 (27)	---	---
BMI (kg/m ²), mean±SD	26.53±4.95	26.88±5.10	0.8
BP systolic (mmhg), mean±SD	143.63±17.80	131.16±18.20	0.01*
BP diastolic (mmHg), mean±SD	86.11±9.87	81.0±11.34	0.08
Serum albumin (g/dL), mean±SD	4.27±0.34	4.37±0.22	0.25
Serum creatinine (mg/dL), mean±SD	2.39±1.11	0.77±0.21	0.001*
eGFR (mL/min/1,73m ²), mean±SD	34.27±16.02	107.60±26.73	0.001*
CKD stages 3 n (%)	21 (58.30)	---	---
4 n (%)	12 (33.30)	---	---
5 n (%)	3 (8.30)	---	---
Biochemical characteristics			
Prohepcidin (ng/mL) mean±SD	166.24±55.70	147.39±51.50	0.22
IL-6 (pg/mL) mean±SD	4.04±2.40	2.95±2.20	0.04*
us-PCR (mg/L) mean±SD	6.18±5.39	3.04±3.82	0.03*
Hemoglobin (g/dL) mean±SD	12.72±1.96	13.30±1.89	0.29
Ferritin (ng/dL) mean±SD	180.60±129.0	184.0±154.0	0.93
TSat (%)	29.30	33.90	0.01*

*p<0,05.

SD = standard deviation; n = number; BMI = body mass index; BP = blood pressure; eGFR = estimated glomerular filtration rate; CKD = chronic kidney disease; IL-6 = interleukin 6; us-PCR = ultrasensitive C-reactive protein; TSat = Transferrine saturation.

Table 2 - Periodontal parameters at baseline and 3 months after periodontal treatment

<i>Parameters</i>	<i>CKD</i>		<i>Control</i>	
	Before PT	After PT	Before PT	After PT
Number of teeth, mean±SD	22.97±5.20	22.33±5.30	23.8±5.6	23.15±5.40
BOP %	24.08	5.97*	31.25	5.05*
PPD (mm), mean±SD	2.90±1.13	1.99±0.82*	2.52±0.41	1.98±0.40*
CAL (mm), mean±SD	2.92±0.92**	2.20± 0.65*	2.37±0.40	2.02±0.43*
GI score ¹ , mean±SD	1.36±0.81	0.31±0.47*	1.40±0.59	0.41±0.33*
PI score ² , mean±SD	1.18±0.69	0.36±0.46*	0.99±0.74	0.20±0.14*
Sites with PPD ≥5mm, n	19.23**	4.35*	9.61	3.72*

*p<0.05 (before and after treatment in the same group)

**p<0.05 (comparison between the groups before treatment)

PT = periodontal treatment; BOP = Bleeding on Probing; PPD = Probing Pocket Depth; CAL = Clinical Attachment Level; GI Score¹ = clinically quantifies gingival inflammation: 0 = absence, 1 = little, 2 = moderate, 3 = severe; PI Score² = quantifies the presence of bacterial plaque on the tooth: 0 = absence, 1 = little, 2 = moderate, 3 = severe; PPD ≥ 5mm = Probing Pocket Depth ≥ 5mm; SD = standard deviation; n = number.

Table 3 - Parameters of inflammatory markers and biochemical before and 3 months after periodontal treatment

	CKD mean±SD		Control mean±SD	
	Before PT	After PT	Before PT	After PT
Prohepcidin (ng/mL)	166.24±55.70	153.29± 56.90*	147.39±51.50	131.72± 47.10**
IL-6 (pg/mL)	4.04±2.40	3.28±2.10**	2.95±2.20	2.09±1.40*
us-PCR (mg/L)	6.18±5.30	4.08±3**	3.04±3.80	2.20±2.30*
Serum Fe (µg/dL)	81.60±25.50	91.10±24.90	99±24.20	100.90±18.30
TSat (%)	29.30	30.40	33.90	30.90*
Ferritin (ng/dL)	180.60±129	171.70±125	184±154	222±205*
Hemoglobin (g/dL)	12.70±5.30	12.20±6.20	13.30±7.90	14.10±6.80*

*p<0.05, **p<0.01

CKD = chronic kidney disease; PT = periodontal treatment; IL-6 = interleukin 6; us-PCR = ultrasensitive C-reactive protein; Fe = iron; TSat = transferrine saturation.

Table 4 - Pearson correlations between prohepcidin after periodontal treatment and the deltas of the independent variables

	IL-6	us-PCR	eGFR	CAL	PPD≥5	Ferritin	Transferrin saturation
Prohepcidin CKD	-0.08	0.301*	0,109	-0.119	-0.139	-0.049	0.160
Prohepcidin Control	-0.471*	-0.411*	0,116	0.05	-0.332	0.425*	0.544**

*p<0.05 ; **p<0.01

CKD = chronic kidney disease; IL-6 = interleukin 6; us-PCR = ultrasensitive C-reactive protein; eGFR = estimated glomerular filtration rate; CAL = Clinical attachment level; PPD ≥ 5mm = probing pocket depth ≥ 5mm.

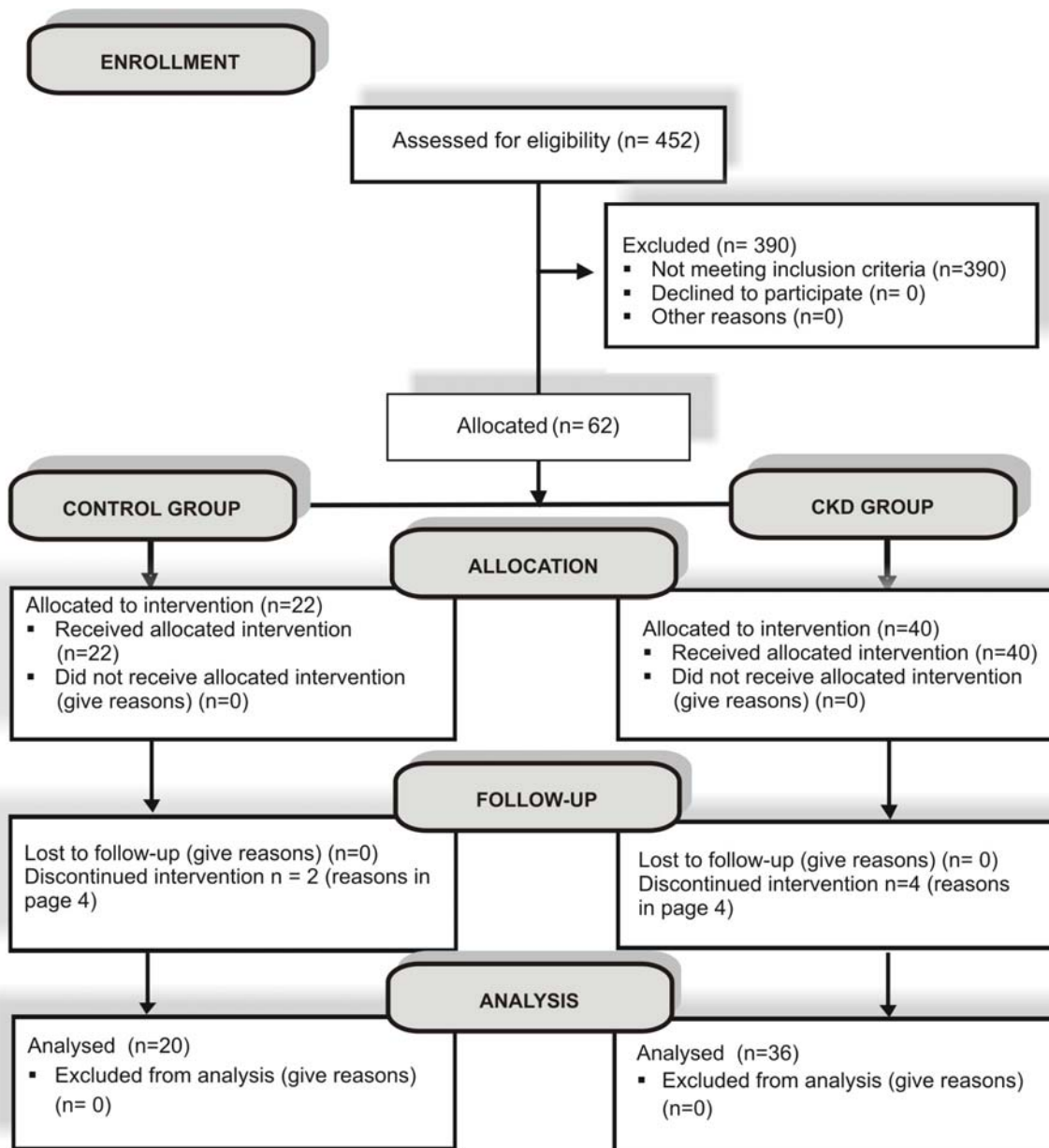


Figure1. Flow diagram of participants

7 COMENTÁRIOS FINAIS

Atualmente, a DRC é considerada um problema de saúde pública mundial, devido a sua alta prevalência e morbimortalidade e, apesar de poucos estudos epidemiológicos, no Brasil, essa situação não é diferente. A DRC cursa com uma evolução clínica progressiva e irreversível, que está frequentemente relacionada aos fatores de risco e às complicações decorrentes da doença. Além disso, o prognóstico da doença depende da precoce intervenção sobre esses fatores de risco e complicações, o que motivou o desenvolvimento deste estudo com pacientes nos estágios da DRC que ainda não necessitavam de diálise.

A PC, por ser uma doença infecciosa local com potencial de estímulo da resposta inflamatória sistêmica, tem sido associada a diferentes doenças sistêmicas, como cardiovasculares, diabetes e, mais recentemente, com a DRC. Como o diagnóstico da PC depende do exame periodontal específico, esta pode ser uma infecção subclínica para a conduta das especialidades médicas que cuidam do paciente com DRC.

A anemia é uma frequente e importante complicação da DRC, em especial para os pacientes que não respondem ao tratamento de reposição do hormônio EPO. Por isso, decidiu-se estudar, pela primeira vez, o impacto do TP sobre a expressão da pró-hepcidina, pró-hormônio da hepcidina, que é o principal regulador de ferro do organismo. Além disso, existem poucos estudos que relataram a associação do impacto do TP sobre a DRC, especialmente nos estágios precoces da doença.

Nos resultados encontrados no presente estudo e demonstrados no artigo que faz parte deste trabalho, foi possível verificar que os pacientes com DRC manifestaram uma PC mais severa quando comparados aos pacientes com PC, mas sem doença sistêmica. Como a PC é uma importante causa de perda dental, a consequência clínica desses achados é que, entre os pacientes com DRC submetidos à triagem, grande parte tinha menos de 20 dentes, inclusive este foi um dos critérios de exclusão.

Considerando ainda os resultados obtidos sobre o efeito do TP nos níveis séricos da pró-hepcidina, foi possível estabelecer uma associação da PC com a pró-hepcidina. Portanto, tornam-se relevantes novos estudos, incluindo grupos de pacientes com anemia da DRC, especialmente os que não responderam ao tratamento com AAE; e com os novos métodos de dosagem da forma bioativa da hepcidina, para que a associação encontrada possa ser melhor testada clinicamente. Mas, desde já, esses achados consolidam a necessidade da avaliação rotineira da saúde bucal de pacientes com DRC e, da mesma forma, a importância de a Odontologia se tornar uma especialidade integrada às equipes multiprofissionais de atenção ao paciente com DRC.

8 CONCLUSÃO

A PC manifestou-se de modo mais severo nos pacientes com DRC quando comparado aos indivíduos sem doenças sistêmicas e foi capaz de promover um aumento da carga inflamatória sistêmica nos pacientes com DRC. Entretanto, o TP eficaz reduziu significativamente essa carga inflamatória em ambos os grupos.

Este é o primeiro relato que demonstra a associação entre PC e pró-hepcidina (pró-hormônio da hepcidina) em pacientes com DRC e indivíduos sem doenças sistêmicas, uma vez que o TP teve efeito modulador sobre a pró-hepcidina e foi capaz de diminuir os seus níveis séricos.

Estes achados indicam que esta pode se constituir numa importante intervenção terapêutica durante o curso da DRC. Novos estudos de intervenção devem ser estimulados para continuar a estabelecer melhor essa associação entre a DRC e PC.

REFERÊNCIAS

ABENSUR, H.; BASTOS, M. G.; CANZIANI, M. E. F. Aspectos atuais da anemia na doença renal crônica. *J. Bras. Nefrol.*, v.28, n.2, p.104-107, junho, 2006.

ABENSUR, H. Deficiência de ferro na doença renal crônica *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v.32, supl.2, p.84-88, 2010.

AMAR, S. et al. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v.23, n.7, p.1245-1249, July 2003

ANDO, M. et al. Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokine response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int.*, v.70, n.2, p.358-362, July 2006.

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

ASHBY, D. R. et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int.*, v.75, n.9, p.976-981, 2009.

BABITT, J. L. et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *J. Clin. Invest.*, v.117, n.7, p.1933-1939, July 2007.

BABITT, J. L.; LIN, H. Y. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 55, p. 726-741, March 2010.

BASTOS, M. G. et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J. Bras. Nefrol.*, v.26, n.4, p.202-215, dez. 2004.

BASTOS, M. G. Anemia e progressão da doença renal crônica. *J. Bras. Nefrol.*, v. 28, n.3, supl. 2 , p.18-21, setembro 2006.

BASTOS, J. A.; VILELA, E. M.; ANDRADE, L. C. F. Pilot study on the association of chronic periodontitis in patients with chronic kidney disease. *J. Bras. Nefrol.*, v. 31, p.160-162, 2009.

BASTOS, J. A. et al. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without CKD. *Arch. Oral Biol.*, Jan 4, 2011 [Epub ahead of print]

BECK, J. et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol.*, v.67, p.1123-1237, 1996.

BLACH, A. et al. The influence of chronic periodontitis on serum TNF- α , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clin. Transplant.*, v.23, n.2, p.213-219, Mar.-Apr. 2009.

BORAWSKI, J. et al. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrol. Dial Transplant*, v.22, p.457-464, 2007.

BOTS, C. P. et al. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Dis.*, v.12, p.176-180, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Coordenação Nacional de Saúde Bucal. *Projeto SB Brasil 2003. Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-3003. Resultados principais*. Brasília, DF, 2004.

BRIDGES, K. R.; SELIGMAN, P. A. Disorders of iron metabolism. In: HANDIN, R. I.; LUX, S. E.; STOSSEL, T. P. (eds.) *Blood: principles and practice of hematology*. Philadelphia: Lippincott, 1995. Cap.49 apud MALYSZKO, J.; MYSLIWIEC, M. Hecpudin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.*, v.30, n.1, p.15-30, Jan. 2007.

BUHLIN, K. et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur. Heart J.*, v.24, p.2099-2107, 2003.

CALABRO, P., WILLERSON, J. T., YEH, E. T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, v.108, n.16, p.1930-2. 2003.

CARRANZA, F. A. Classificação das doenças e condições que afetam o periodonto. In: CARANZA, F. A.; NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H. *Periodontia clínica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.61-63.

CHEN, L. P. et al. relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am. J. Kidney Disease*, vol 57 (2) pg 276-282, feb 2011

CORESH, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.*, v.41, n.1, p.1-12, Jan. 2003.

CRAIG, R. G.; SPITTLE, M. A.; LEVIN, N. W. Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood Purif.*, v.20, p.113-119, 2002.

CRAIG, R. G. et al. Relationship of destructive periodontal disease to the acute phase response. *J. Periodontol.*, v.74, p.347-352, 2003.

CRAIG, R. G. et al. Periodontal diseases: a modifiable source of systemic inflammation for the end-stage renal disease patient on haemodialysis therapy? *Nephrol. Dial. Transplant.*, v.22, p.312-315, 2007.

CUI, Y.; WU, Q.; ZHOU, Y. Iron-refractory iron deficiency anemia: new molecular mechanisms. *Kidney Int.*, v.76, n.11, p.1137-1141, Dec. 2009.

D'AIUTO, F.; READY, D.; TONETTI, M. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J. Periodont. Res.*, v.39, p.236-241, 2004.

D'AIUTO, F. D. et al. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J. Dent. Res.*, v.84, p.269-273, 2005.

DANESH, J. Coronary heart disease, helicobacter pylori, dental disease, clamidia pneumoniae and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am. Heart J.*, v.138, p.434-437, 1999.

DANESH, J. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*, v.321, n.7255, p.199-204, 2000.

DAVIDOVICH, E. et al. Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J. Clin. Periodontol.*, v.32, p.1076-1082, 2005.

DEICHER, R.; HÖRL, W. Hepcidin: a molecular link between inflammation and anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, v.19, n.3, p.521-524, 2004.

DELIMA, A. J.; VAN DYKE, T. E. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol.* 2000, v 31, p.55-76, 2003.

DONOVAN, A. et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab.*, v.1, p.191-200, 2005.

DUBOSE JR., T. D. Presidential address, American Society of Nephrology annual meeting, 2006: chronic kidney disease as public health threat – new strategy for a growing problem. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v.18, p.1036-1045, 2007.

EBERHARD, J. et al. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J. Clin. Periodontol.*, v.35, n.7, p.591-604, July 2008.

ELSAYED, E. F. et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch. Intern. Med.*, v.167, p.1130-1136, 2007.

FERNANDES, N. et al. Impacto do tratamento intravenoso com sacarato de hidróxido de ferro III nos marcadores séricos de deficiência de ferro e na hemoglobina sérica em pacientes com doença renal crônica pré-dialítica. *J. Bras. Nefrol.*, v.29, n.1, p.33-37, março, 2007.

FISHER, M. A. et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, v.51, n.1, p.45-52, Jan. 2008.

FISHER, M. A.; TAYLOR, G. W. A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. *J. Periodontol.*, v.80, n.1, p.16-23, Jan. 2009.

FORNER, L. et al. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. *J. Clin. Periodontol.*, v.33, n.10, p.724-729, Oct. 2006.

FOUQUE, D. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.*, v,73, n.4, p.391-398, Feb. 2008.

FRANEK, E. et al. Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. *J. Nephrol.*, v.19, p.346-351, 2006.

GANZ, T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, v.102, p.783-788, 2003.

GANZ, T. Hepcidin – a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, v.18, p.171–182, 2005.

GANZ, T. Molecular control of iron transport. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v.18, n.2, p.394-400, 2007.

GLORIEUX, G.; VANHOLDER, R.; LAMEIRE, N. Uraemic retention and apoptosis: what is the balance for the inflammatory status in uraemia? *Eur. J. Clin. Invest.*, v.33, n.8, p.631-634, Aug. 2003.

GORSKA, R. et al Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, v.30, p.1046-1052, 2003.

GRAZIANI, F. et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on glomerular filtration rate of the kidney: an exploratory trial. *J. Clin. Periodontol.*, v.37, n.7, p.638-643, July 2010.

GROSSI, S. G.; GENCO, R. J. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann. Periodontol.*, v.3, p.51-61, 1998.

HAMADA, Y.; FUKAGAWA, M. Is hepcidin the star player in iron metabolism in chronic kidney disease? *Kidney Int.*, v.75, p.873-874, 2009.

HAMID, M. J. A. A.; DUMMER, C. D.; PINTO, L. S. Systemic conditions, oral findings and dental management of chronic renal failure patients: general considerations and case report. *Braz. Dent.*, v.17, n. 2, p.242-247, 2006.

HAVERKATE, F. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*, v.349, n.9050, p.462-466. 1997.

HAYES, C. et al. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA dental longitudinal study. *Ann. Periodontol.*, v.3, p.257-261, 1998.

HUGMAN, A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin. Lab. Haem.*, v.28, p.75-83, 2006.

HUNTER, H. N. et al. The solution structure of human hepcidin, a peptide-hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis *J. Biol. Chem.*, v.277, p.37597–37603. 2002.

IDE, M. et al. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J. Clin. Periodontol.*, v.30, p.334-340, 2003.

IOANNIDOU, E. et al. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) in solid-organ transplant recipients is positively associated with tissue destruction and IL-6 gene expression in the periodontium. *J. Periodontol.*, v.77, n.11, p.1871-1878, Nov. 2006a.

IOANNIDOU, E.; MALEKZADEH, T.; DONGARI-BAGTZOGLOU, A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.*, v.77, n.10, p.1635-1642, Oct. 2006b.

JAMES, M.; HEMMELGARN, B.; TONELLI, M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*, v.375, p.1301-1309, April 2010.

K/DOQI - KIDNEY DISEASE OUTCOMES QUALITY INITIATIVE. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, v.39, n.2, supl.1, S1-S246, Feb., 2002.

KADIROGLU, A. K. et al. Periodontitis is an important and occult source of inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif.*, v.24, p.400-404, 2006.

KATO, S. et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, v.3, p.1526-1533, 2008.

KEITH, D. S. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch. Intern. Med.*, v.22, n.164, p.659-663, Mar. 2004.

KLASSEN, J. T.; KRASKO, B. M. The dental health status of dialysis patients. *J. Can. Dent. Assoc.*, v.68 n.1, p. 34-8, 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, n.2, p.237-242, 1999.

KORNMAN, K. S.; PAGE, R. C.; TONETTI, M. S. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol. 2000*, v.14, p.33-53, June 1997.

KRAUSE, A. et al. LEAP-1, a novel highly disulfidebonded human peptide exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett.*, v.480, p.147-150, 2000.

KROOT, J. J. C. et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Haematologica*, v.94, n.12, p.1748-1751, 2009.

KSHIRSAGAR, A. V. et al. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The dental atherosclerosis risk in communities study. *Blood Purif.*, v.25, n.1, p.125-132, Dec. 2007.

KSHIRSAGAR, A. V. et al. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.*, v.75, n.7, p.746-751, Apr. 2009.

KULAKSIZ, H. et al. Pro-hepcidin: expression and cell specific localization in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *GUT*, v.53, p.735-743, 2004.

LAMSTER, I. B. et al. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J. Periodontol.*, v.70, n.6, p.567-573, 1999.

LAPPIN, D. F. et al. Inducible nitric oxide synthases expression in periodontitis. *J. Periodontol Res.*, v.35, p.369-373, 2000.

LEVEY, A. S. et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. (Abstract) *J. Am. Soc. Nephrol.*, v.11, p.155A, 2000.

LEVEY, A. S. et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: apaches and initiatives – a position statement from kidney disease improving global outcomes. *Kidney Int.*, v.72, n.3, p.247-259, Aug. 2007.

LINDHE, J. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 720p.

LOE, H. Periodontal disease; a brief historical perspective. *Periodontol. 2000*, v.2, p.7-12, 1993.

MACDOUGALL, I. C. et al. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, v.5, n.9, p.1681-1689, Sept. 2010.

MACHTEI, E. E. et al. Clinical criteria for the definition of established periodontitis. *J. Periodontol.*, v.63, n.3, p.206-214, 1992.

MALYSZKO, J. et al. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialysed patients? *Am. J. Nephrol.*, v.25, n.6, p.586-590, Nov.-Dec. 2005.

MALYSZKO, J.; MYSLIWIEC, M. Heparin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.*, v.30, n.1, p.15-30, Jan. 2007.

MARCACCINI, A. M. et al. Circulation interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J. Periodontol.*, v.80, n.4, p.594-602, 2009.

McCULLOUGH, P. A. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcome? *J. Am. Coll. Cardiol.*, v.41, p.725-728, 2003.

McCULLOUGH, P. A.; SANDBERG, K. R. Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif.*, v.22, p.136-142, 2004.

MEYER, T. W.; HOSTETTER, T. H. Uremia. *N. Engl. J. Med.*, v.357, n.13, p.1316-1325, Sept. 2007.

MIRRIELLES, J. et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, v.37, n.12, p.1068-1074, Dec. 2010.

MORRISON, H. I. et al. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J. Cardiovasc. Risk*, v.6, p.7-11, 1999.

MUNOZ, M.; VILLAR, I.; GARCÍA-ERCE, J. A. An update on iron physiology. *World J. Gastroenterol.*, v.15, n.37, p.4617-4626, Oct. 2009.

NEMETH, E. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.*, v.113, p.1271-1276, 2004.

NICOLAS, G. et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J. Clin. Invest.*, v.110, p.1037-1044, 2002.

NOACK, B. et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J. Periodontol.*, v.72, n.9, p.1221-1227, Sept. 2001.

OFFENBACHER, S. et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J. Periodontol.*, v.67, p.1103-1113, 1996.

ORTEGA, O. et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol. Dial Transplant.*, v.17, n.6, p.1105-1109, June 2002.

PAGE, R. C. The pathology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann. Periodontol.*, v.3, p.108-120, 1998.

PAK, M. et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropietic activity. *Blood*, v.108, n.12, p.3730-3735, Dec. 2006.

PANICHI, V. et al. C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Renal Fail*, v.23, p.551-562, 2001.

PARASKEVAS, S.; HUIZINGA, J. D. LOSS, B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, v.35, n.4, p.277-279, 2008.

PARK, C. H. et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.*, v.276, p.7806-7810. 2001.

PECOITS-FILHO, R. et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am. J. Kidney Dis.*, v.41, n.6, p.1212-1218, June 2003.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.*, v.111, n.12, p.1805-1812, 2003.

PETERSEN, P. E.; OGAWA, H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J. Periodontol.*, v.76, n.12, p.2187-2193, 2005.

PIETRANGELO, A.; TRAUTWEIN C. Mechanisms of disease: the role of hepcidin in iron homeostasis – implications for hemochromatosis and other disorders. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, v.1, n.1, p.39-45, Nov. 2004.

PIGEON, C. et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.*, v.276, p.7811-7819, 2001.

PIHLSTROM, B.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. *Lancet*, v.366, p.1809-1820, November 2005.

POZO, P. et al. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J. Periodont. Res.*, v.40, p.199-207, 2005.

PRADEEP, A. R.; SHARMA, A.; ARJUN, R. P. Anemia of chronic disease and chronic periodontitis: does periodontal therapy have an effect on anemic status? *J. Periodontol.*, v.82 n.3, p. 388-394, March 2011.

RIBEIRO, J.; LEÃO, A.; NOVAES, A. B. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J. Clin. Periodontol.*, v.32, n.4, p.412-416, Apr. 2005.

RIDKER, P. M.; GLYNN, R. J.; HENNEKENS, C. H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*, v.97, n.20, p.2007-2011, 1998.

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, n.12, p.836-43. 2000.

ROMÃO JR., J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J. Bras. Nefrol.*, v.26 n.3, Suppl 1, 2004.

ROY, C. N.; ENNS, C. A. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood*, v.96, p.4020-4027, 2000.

ROY, C. N.; ANDREWS, N. C. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr. Opin. Hematol.*, v.12, p.107-111, 2005.

SALZBERG, T. N. et al. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J. Periodontol.*, v.77, n.6, p.933-939, June 2006.

SARNARK, M. J. et al. Kidney disease as risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation*, v.108, p.2154-2169, 2003.

SAYDAH, S. et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors. United States, 1999-2004. *MMWR*, v.56, p.161-165, 2007.

SCHMIDT, P. J. et al. The transferrin receptor modulates Hfe-dependent regulation of hepcidin expression. *Cell. Metab.* v.7, n.3, p.205-214, Mar. 2008.

SCHULTIS, W. A. et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v.30, n.2, p.306-311, Feb. 2007.

SESSO, R.; GORDAN, P. A. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J. Bras. Nefrol.*, v.29, p.9-12, 2007.

SESSO, R. et al. Relatório do censo brasileiro de diálise. *J. Bras. Nefrol.*, v.30, n.4, p.233-238, 2008

SOMAN, S. S. et al. The independent association of renal dysfunction and arrhythmia in critically ill patients. *Chest*, v.122, p.669-677, 2002.

STENVINKEL, P. et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.*, v.67, n.4, p.1216-1233, Apr. 2005.

STRNAD, P. et al. Hepcidin is an antibacterial, stress-inducible peptide of the biliary system. *PLoS One*, v.6, n.1, p. 1-6, Jan. 2011

TONETTI, M. S. et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N. Engl. J.*, v.356, n.9, p.911-920, Mar. 2007.

TZOULAKI, I. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation*, v.112, n.7, p.976-983, 2005.

VYORAL, D.; PETRÁK, J. Hepcidin: a direct link between iron metabolism and immunity. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, v.37, p.1768-1773, 2005.

WILSON, M.; REDDI, K.; HENDERSON, B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J. Periodontal Res.*, v.31, n.6, p.393-407, Aug. 1996.

WRIGHTING, D. M.; ANDREWS, N. C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*, v.108, p.3204-3209, 2006.

WU, T. et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.* v.160, p.2749-2755, 2000.

YAMAZAKI, K. et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J. Periodont. Res.*, v.40, p.53-58, 2005.

YASMIN, W. S. et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v.25, n.2, p.372-378, Feb. 2005.

YASOJIMA, K. et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am. J. Pathol.*, v.158, n.3, p.1039-1051, 2001.

YOUNG, B.; ZARITSKY. J. Heparin for clinics. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, v.4, p.1384-1387, 2009.



ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
3606900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº 327/2006

Protocolo CEP-UFJF: 942.248.2006 **FR:** 117749 **CAAE:** 2273.0.000.180-06

Projeto de Pesquisa: Avaliação pré e pós terapêutica odontológica da expressão de interleucina-6, proteína C reativa e hepcidina em pacientes com Doença Renal Crônica.

Pesquisador responsável: Eduardo Machado Vilela

Outros participantes: Beatriz Julião Vieira; Fernando Monteiro Aarestrup; Marcus Gomes Bastos

Instituição: Fundação IMEPEN

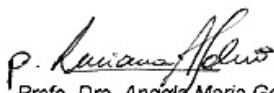
Sumário/comentários

O CEP analisou o Protocolo 942.248.2006, grupo III e considerou que:

- Justificativa: objeto bem delimitado, tema relevante para a área de Ciência da Saúde. A alta incidência e prevalência da DRC vem alarmando a comunidade científica mundial e é preocupante a observação da inadequabilidade dos cuidados de saúde oferecidos na evolução da DRC. A doença periodontal e a alta incidência de cárie aumentam a taxa de bacteremia, mesmo quando nenhum procedimento odontológico é realizado.
- Objetivos: Investigar a saúde bucal de pacientes portadores de DRC em estágios III, IV e V; avaliar a incidência de infecções odontogênicas periodontais e periapicais de pacientes com DRC; analisar os níveis de proteína C reativa, interleucina C e hepcidina nestes pacientes, assim como criar um Serviço Odontológico de Referência Nacional em saúde Bucal, de pacientes com DRC.
- Metodologia: serão convidados a participar da pesquisa 40 sujeitos, distribuídos igualmente em 4 grupos, sendo 1 grupo controle e 3 grupos experimentais com DRC em estágio III, IV e V, freqüentadores da PAI - Programa de Atenção Integral ao Portador de DRC. Critérios de inclusão: sujeitos com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, sem distinção étnica, e classe social e registrados segundo parâmetros clínicos tais como diabetes, tabagismo, uso de drogas anti-hipertensivas e outros. Será feita coleta de fluido gengival e sangue pré e pós terapêutica odontológica, para avaliação de interleucina-6, proteína C reativa e hepcidina.
- Revisão e referências bibliográficas: pertinente ao estudo.
- Características da população a estudar: 40 sujeitos, distribuídos igualmente em 4 grupos, sendo 1 grupo controle e 3 grupos experimentais com DRC, em estágio III, IV e V, freqüentadores do PAI - Programa de Atenção Integral ao portador de DRC, com idade acima de 18 anos e de ambos os sexos.
- Critérios de participação: 40 sujeitos de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, sem distinção étnica e classe social, portadores de DRC.
- Orçamento: de responsabilidade dos pesquisadores.
- Instrumento de coleta de dados: Foi apresentado.
- Cronograma: pertinente ao estudo. A coleta de dados iniciará em janeiro de 2007.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito, descrição suficiente dos procedimentos, e forma do sujeito fazer contatos com o pesquisador.
- Qualificação do pesquisador: especialista em Cirurgia Bucomaxilofacial, com experiência compatível com o projeto de pesquisa.
- Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final da pesquisa.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela Aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: Projeto Aprovado
Juiz de Fora, 18 de dezembro de 2006


Prof. Dra. Angela Maria Gollner
Coordenadora - CEP/UFJF



APÊNDICE A



FICHA DE TRIAGEM – ODONTOLOGIA

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Número do Prontuário:	Nome:		
Endereço:		Telefone: ()	
Idade:	Sexo:	Cor:	
Nacionalidade:		Naturalidade:	
Estado Civil		Ocupação	

FATORES DE RISCO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
<input type="checkbox"/> Etilista	<input type="checkbox"/> Gestante	<input type="checkbox"/> Pelo menos 20 dentes naturais
<input type="checkbox"/> Tabagista	<input type="checkbox"/> Tabagista	<input type="checkbox"/> NIC \geq 6mm
<input type="checkbox"/> Obeso	<input type="checkbox"/> Reposição de Ferro	<input type="checkbox"/> PS \geq 5mm
<input type="checkbox"/> Diabético	<input type="checkbox"/> Uso crônico de corticóide	<input type="checkbox"/> Presença de sangramento
<input type="checkbox"/> Hipertenso	<input type="checkbox"/> Uso de antibióticos	<input type="checkbox"/> Mobilidade dental
<input type="checkbox"/> DRC: Estágio:	<input type="checkbox"/> Uso de AINES	<input type="checkbox"/> Recessão gengival
Dosagem:		
uréia:		
creatinina:		
<input type="checkbox"/> Outros		

EXAME FÍSICO:

Portador de prótese:	
<input type="checkbox"/> Superior total	<input type="checkbox"/> Superior parcial
<input type="checkbox"/> Inferior total	<input type="checkbox"/> Inferior parcial

Principais manifestações bucais no paciente com doença renal:

<input type="checkbox"/> Gengivite	<input type="checkbox"/> Periodontite
<u>DIAGNÓSTICO</u>	

Juiz de Fora, _____ de 20__

Paciente_____
Profissional



APÊNDICE B

EXAME MÉDICO



Nome		Avaliação:		Data:/...../.....	
Idade: anos	Data Nascimento/...../.....		Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		Raça:
Estágio DRC:	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

HDA:.....

Emagrecimento <input type="checkbox"/>	Vômitos <input type="checkbox"/>	Náuseas <input type="checkbox"/>	Diarréia <input type="checkbox"/>	Dispnéia <input type="checkbox"/>	Hiporexia <input type="checkbox"/>
Constipação <input type="checkbox"/>	Ortopnéia <input type="checkbox"/>	DPN <input type="checkbox"/>	Insônia <input type="checkbox"/>	Desânimo <input type="checkbox"/>	Impotência <input type="checkbox"/>
Amenorréia <input type="checkbox"/>	Soluço <input type="checkbox"/>	Nictúria <input type="checkbox"/>	Hematúria <input type="checkbox"/>	Prurido <input type="checkbox"/>	Tosse <input type="checkbox"/>
Outras:					

Doenças de base:

Nefroesclerose hipertensiva <input type="checkbox"/>	NxD <input type="checkbox"/>	GnC <input type="checkbox"/>	DRPA <input type="checkbox"/>	Nx isquêmica <input type="checkbox"/>
NxR <input type="checkbox"/>	NTIC <input type="checkbox"/>	Indeterminada <input type="checkbox"/>	Outra:	

Comorbidades

DM <input type="checkbox"/>	HAS <input type="checkbox"/>	DVP <input type="checkbox"/>	DAC <input type="checkbox"/>	AVC <input type="checkbox"/>
ICC <input type="checkbox"/>	Arritmia cardíaca <input type="checkbox"/>	Gota <input type="checkbox"/>	Hiperuricemia <input type="checkbox"/>	Neuropatia <input type="checkbox"/>
Retinopatia diabética <input type="checkbox"/>	Hipotireoidismo <input type="checkbox"/>	Hipertrofia prostática <input type="checkbox"/>	Uropatia obstrutiva <input type="checkbox"/>	Outra(s) <input type="checkbox"/>

H. fam.

H. Soc.:				
Tabagismo <input type="checkbox"/>	Etilismo <input type="checkbox"/>	Uso de drogas <input type="checkbox"/>	Outras <input type="checkbox"/>	

Medicamentos:	

Exame físico:			
PA(mmHg):__/__(D)	____/____(S)	____/____(P)	T° _____
FC: _____ (bpm)	FR: _____ (irpm)	Peso (Kg): _____	Altura (cm): _____
IMC: _____	CA: _____ (cm)	CQ: _____ (cm)	Mucosas coradas <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
Cianose <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	Turgência jugular: <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	Linf. cervicais palpáveis: <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	Tireóide:
Edema: <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (++) <input type="checkbox"/> (+++) <input type="checkbox"/> (++++)		

Geral:



APÊNDICE C



EXAME CLÍNICO PERIODONTAL

Apresenta ou já apresentou deficiência de alguma vitamina?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Qual?		
Tem diabetes?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Doença sexualmente transmissível?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Herpes?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
É alérgico?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
A qual substância?		
Tem problemas sanguíneos?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Já teve leucemia?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Antecedentes familiares que apresentem problemas nos dentes e/ou gengiva?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Há quanto tempo apresenta perda dos dentes?		
Apresenta lesões doloridas na boca?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Com que frequência?		
Sua gengiva sangra com facilidade?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>

Classificação clínica da doença periodontal:

Periodontite crônica		
<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Severa
Periodontite crônica		
<input type="checkbox"/> Localizada	<input type="checkbox"/> Generalizada	
Lesão aguda		
PGuna (periodontite ou gengivite ulcerativa necrosante aguda)	<input type="checkbox"/>	
Abscesso (pericoronarite)	<input type="checkbox"/>	
GEHA (gengivoestomatite herpética primária)	<input type="checkbox"/>	

Periograma:

(sinal + se houver sangramento, supuração e/ou inflamação)

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Grau de mobilidade:		
<input type="checkbox"/> M1 - mobilidade pequena	<input type="checkbox"/> M2 - mobilidade média	<input type="checkbox"/> M3 - intrusão do dente
Lesões periapicais:	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Presença de Cárie:	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
Elementos acometidos:		
Radiografias:		

MANIFESTAÇÕES BUCAIS:

<input type="checkbox"/> Lesão da mucosa bucal	<input type="checkbox"/> Petéquias	<input type="checkbox"/> Xerostomia
<input type="checkbox"/> Estomatite urêmica	<input type="checkbox"/> Equimoses	<input type="checkbox"/> Halitose
<input type="checkbox"/> Palidez da mucosa oral	<input type="checkbox"/> Hipoplasia de esmalte	<input type="checkbox"/> Outros

PERIOGRAMA

Nome: _____ Reg.No.: _____

Data do exame: ___ / ___ / ___

Dente	Profundidade de sondagem						Nível de inserção						Dente
	V	MV	DV	L	ML	DL	V	MV	DV	L	ML	DL	
17													17
16													16
15													15
14													14
13													13
12													12
11													11
21													21
22													22
23													23
24													24
25													25
26													26
27													27
37													37
36													36
35													35
34													34
33													33
32													32
31													31
41													41
42													42
43													43
44													44
45													45
46													46
47													47

Diagnóstico:



APÊNDICE D

RESULTADOS LABORATORIAIS



Nome: _____

	Data 1	Data 2
Creatinina		
FG estimada		
Ferro Sérico		
% Saturação Transferrina		
Ferritina		
PCR-US		
Interleucina- 6		
Hepcidina		
Hemácias		
Hemoglobina		
Hematócrito		
VCM		
HCM		
CHCM		
RDW		
Leucócitos (global)		
Neutrófilos		
Linfócitos		
Monócitos		
Eosinófilos		
Basófilos		
Plaquetas		
Glicemia de Jejum		
Albumina		
Ácido úrico		
Colesterol total		
HDL		
LDL		
VLDL		
Triglicérides		

	Data 1	Data 2
Proteinúria		
Hematúria		
Piúria		
Urina de 24h (volume)		
Microalbuminúria		

Legenda: Data 1 = antes do tratamento; Data 2 = depois do tratamento.



APÊNDICE G
TERMO DE CONSENTIMENTO
LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



Identificação do responsável pela execução da pesquisa:

Nome do pesquisador: Prof. Eduardo Machado Vilela

Título da pesquisa: EFEITOS DO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA PERIODONTITE CRÔNICA SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Endereço do pesquisador: Rua Geraldo Moutinho 55, Jardim Imperial – Juiz de Fora

Telefones de contato do pesquisador: 3231.3339 ou 9198.2688

Coordenador do Projeto: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos

Endereço do coordenador: Fundação IMEPEN - UFJF

Telefone de contato do coordenador: 32 3216.2515

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa: Universidade Federal de Juiz de Fora – Pró-Reitoria de Pesquisa (Propesq) – Campus Universitário s/nº - Bairro Martelos, Juiz de Fora – MG

CEP: 36030-900

Telefone: (32) 3229-3788

Informações ao participante ou responsável:

1. Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar a interferência das infecções bucais em pacientes com doença renal crônica.
2. Antes de aceitar participar da pesquisa, leia atentamente as explicações abaixo que informam sobre o procedimento:
 - antes e após o tratamento odontológico será realizada a coleta de sangue e fluido gengival (saliva) para exames laboratoriais;
 - seu sangue será coletado com uma agulha e o seu braço será envolvido por um torniquete, o que pode causar dor e desconforto no momento da coleta. Será retirado em torno de uma colher de sopa de sangue. Este procedimento será realizado duas vezes: antes e após o tratamento odontológico;
 - o fluido gengival (saliva) será colhido com uma pequena fita de papel absorvente, que será encostado em sua gengiva por alguns segundos. Este procedimento não causa nenhum desconforto ou dor e será realizado antes e após o tratamento proposto;
 - o tratamento odontológico envolve procedimentos de rotina como remoção de cárie, limpeza gengival e profilaxia. Sempre que houver risco de dor durante o tratamento será aplicada anestesia local. Você será orientado pelo Dentista quanto ao uso de analgésicos e antiinflamatórios, caso seja necessário.
3. Você poderá recusar a participar da pesquisa e poderá abandonar o procedimento em qualquer momento, sem nenhuma penalização ou prejuízo.
4. A sua participação como voluntário, não auferirá nenhum privilégio, seja ele de caráter financeiro ou de qualquer natureza, podendo se retirar do projeto em qualquer momento sem prejuízo a V. Sa.

5. A sua participação não implica em riscos por estar participando do protocolo.
6. Serão garantidos o sigilo e privacidade, sendo reservado ao participante, ou seu responsável, o direito de omissão de sua identificação ou de dados que possam comprometê-lo.
7. Na apresentação dos resultados não serão citados os nomes dos participantes.
8. Este TCLE será assinado em duas vias, sendo que uma será entregue a você (participante ou responsável) e a 2ª via será arquivada com o pesquisador.

Confirmo ter conhecimento do conteúdo deste termo. A minha assinatura abaixo indica que concordo em participar desta pesquisa e por isso dou meu consentimento.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 20____.

Nome do paciente: _____

Endereço: _____

Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE H

Trabalho apresentado sob a forma de pôster na 25ª Reunião anual da Sociedade

Brasileira de Pesquisa Odontológica, 2008, Águas de Lindóia- SP.

Tema livre mural

PEfe 403. Este trabalho refere-se a resultados preliminares do presente estudo.

TÍTULO: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ORAIS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR.

BASTOS, JA; VILELA, EM; MAGACHO, EJC; SOUZA-COSTA, DC; CHAOUBAH, A; LOBATO, A; MACHADO, CV; BASTOS, MG.

OBJETIVOS: No presente estudo os autores avaliaram as patologias orais em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) nos estágios pré-dialíticos.

MÉTODOS: Trata-se de um estudo de corte transversal em que 123 pacientes com DRC em estágios 1-5 foram submetidos a uma avaliação clínica da cavidade oral, realizada através de inspeção e palpação da boca, no período entre agosto de 2007 a abril de 2008. Foram investigadas as patologias bucais: palidez e lesão da mucosa oral, estomatite urêmica, equimose, xerostomia, halitose e presença de doença periodontal (DP). Foi registrada a presença de dentes naturais, mobilidade, uso de prótese, sangramento espontâneo, presença de cárie, cálculo, e ressecção gengival. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos dos prontuários dos pacientes.

RESULTADOS: Cárie dental foi observada em pacientes com DRC nos estágios 3-5; a palidez de mucosa oral foi mais frequente no estágio 4 (19,1%); a lesão da mucosa bucal foi frequente nos estágios 3 (21,4%) e 4 (21,3%); a estomatite urêmica e a xerostomia foram observadas em 9,55 e 100% dos pacientes nos estágios 3 e 1, respectivamente. A halitose foi maior nos estágios 1 (66,7%) e 2 (43,8%). A presença de DP foi significativamente menor no estágio 5 (20%) e a presença de cálculo foi bem distribuída entre os estágios.

CONCLUSÃO: As manifestações orais nos pacientes com DRC no estágio pré-dialítico são prevalentes e compatíveis com aqueles encontrados na literatura em pacientes em hemodiálise, acenando para a necessidade de implementação de medidas preventivas precoces no curso da doença renal.

APOIO FINANCEIRO: Fundação IMEPEN (Instituto Mineiro de estudos e Pesquisas em Nefrologia).

APENDICE I

Trabalho apresentado sob a forma de pôster no Congresso Brasileiro de Nefrologia 2008- Curitiba – MG. J Bras Nefrol 2008; 30 (supl 3) PO319 Este trabalho refere-se a resultados parciais do presente estudo. XXIV congresso

TITULO: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA TERAPIA PERIODONTAL SOBRE A REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS

AUTORES: VILELA, EM; MACHADO, CV; BASTOS, JA; SOUZA-COSTA, DC; CHAUBAH, A; BASTOS, MG

Introdução: pacientes renais crônicos são acometidos pela aceleração da doença aterosclerótica, com componentes inflamatórios, entre eles a proteína C-reativa (PCR), utilizada como marcador de risco cardiovascular. Periodontite Crônica (PC) é um estado inflamatório e pode agravar a inflamação sistêmica de pacientes com doença renal crônica (DRC). Assim, o tratamento da DP pode ser um aliado na redução do risco cardiovascular nestes pacientes. **Objetivos:** avaliar as concentrações de PCR e parâmetros clínicos antes e depois do tratamento periodontal (TP), correlacionando com o risco cardiovascular de pacientes com DRC na pré-dialise. **Métodos:** 12 pacientes do ambulatório do PREVENRIM da Fundação IMEPEN, portadores de DRC estágios 3 a 5 e com PC concomitante foram avaliados clinicamente (anamnese e exame físico) e uma coleta de sangue para dosagem da PCR ultrasensível e hemograma foi realizada antes e depois do TP. Foram excluídos os pacientes com TP prévio, uso de anti-inflamatórios e/ou antibióticos, tabagistas e ex-tabagistas, todos nos últimos seis meses, e gestantes. Dados complementares foram obtidos do prontuário do paciente. O teste *t student* foi utilizado para avaliação estatística, e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** a média da concentração da PCR ultrasensível reduziu após TP ($5,9 \pm 4,9$ mg/dL para $3,8 \pm 3,1$ mg/dL) com tendência a significância estatística. Observou-se que a leucometria global reduziu após TP de $7850 \pm 1867 \text{mm}^3$ para $6825 \pm 1241 \text{mm}^3$. Uma redução significativa foi observada na pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em ortostatismo após TP (PAS: $141 \pm 14,3$ mmHg para $126,7 \pm 16,7$ mmHg; $p=0,01$) (PAD: $86,5 \pm 9,8$ mmHg para $75,8 \pm 7,9$ mmHg; $p=0,005$). **Conclusões:** a TP reduziu a PAS e PAD, bem como a carga inflamatória sistêmica, observada pela redução da leucometria global e das concentrações de PCR. Um número maior de pacientes está sendo avaliado. O TP instituído eficazmente, dentro de uma atenção multidisciplinar, pode reduzir fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DRC. **Apoio: Fundação IMEPEN.**

APÊNDICE J

Trabalho apresentado sob a forma de apresentação oral no IV Encontro Nacional de Prevenção da Doença Renal Crônica, 2009 - Fortaleza/CE.

Este trabalho refere-se a resultados parciais do presente estudo.

TÍTULO: IDENTIFICAÇÃO DE PATÓGENOS PERIODONTAIS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.

BASTOS, J. A.; VILELA, E. M.; MAGACHO, E. J. C.; DINIZ, C. G.; SILVA, V. L.; SOUZA-COSTA, D. C.; CHAUBAH, A.; ANDRADE, L. C. F.; BASTOS, M. G.

OBJETIVOS: No presente estudo foi avaliada a presença de periodontopatógenos em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) pré-dialítica indivíduos controle sem a doença.

MÉTODOS: Trata-se de um estudo de corte transversal em que 13 indivíduos saudáveis foram comparados com 20 pacientes com DRC nos estágios 2-5 (não ainda em diálise) submetidos à coleta de biofilme do periodonto da cavidade oral, empregando-se a técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction), na identificação dos principais microrganismos causadores da Doença Periodontal (listados abaixo):

Candida albicans

Fusobacterium nucleatum

Eikenella corrodens

Porphyromonas gingivalis

Prevotella nigrescens

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Treponema denticola

Foram registrados parâmetros clínicos para identificação da doença periodontal através do Índice de Placa (PI), Índice Gengival (GI), Profundidade de Sondagem (PS).

RESULTADOS: A presença de *Candida albicans* foi observada em 40,9% dos pacientes com DRC, comparados a 25% do grupo controle; *Fusobacterium nucleatum* foi observado em 13,6% dos pacientes com DRC, comparados a 10% do grupo controle; *Eikenella corrodens* foi observado em 95% dos pacientes com DRC, comparados a 93,3% do grupo controle; *Porphyromonas gingivalis* foi observado em 66,7% dos pacientes com DRC, comparados a 75% do grupo controle; *Prevotella nigrescens* foi observado em 45% dos pacientes com DRC, comparados a 45% do grupo controle; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* não foi identificado em ambos os grupos; *Treponema denticola* foi observado em 50% do grupo com DRC, comparados a 41,7% do grupo controle. Não houve significância estatística nesses resultados.

Quanto aos parâmetros clínicos para a identificação da doença periodontal, o PI foi correspondente a 1,1 no grupo com DRC, comparado a 1,0 no grupo controle ($p=0,5$); GI foi 1,5 no grupo com DRC, comparado a 1,1 no grupo controle ($p=0,1$), PS foi de 3,2 no grupo com DRC, comparado a 2,3 no grupo controle ($p=0,08$).

CONCLUSÃO: As principais bactérias causadoras de doença periodontal foram encontradas em maior incidência nos pacientes com DRC, comparados ao grupo controle, incluindo a infecção por *Candida albicans*. Também os índices PI, GI e PS foram maiores no grupo doente, comparados com o controle. Os nossos resultados evidenciam a necessidade de implementação de medidas preventivas precoces na tentativa de evitar a progressão da doença periodontal no curso da DRC.

APOIO FINANCEIRO: Fundação IMEPEN (Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia) e Laboratório de Fisiologia e Genética Molecular Bacteriana, IC/UFJF.

APÊNDICE K

Trabalho apresentado sob a forma de apresentação oral no XXIII Congresso Brasileiro de Periodontia 2009 – Belo Horizonte. Este trabalho refere-se a resultados parciais do presente estudo P020

TITULO: AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE FERRO SÉRICO NA PRÉ E PÓS-TERAPIA PERIODONTAL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Autores: Vilela, EM¹; Machado, CV¹; Bastos, JA², Souza-Costa, DC²; Chaoubah, A¹; Bastos, MG².

Efeito da terapia periodontal sobre o nível de ferro sérico e risco de anemia em pacientes renais crônicos na pré-diálise.

1 - Universidade Federal de Juiz de Fora. 2 - Fundação IMEPEN

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é um sério problema de saúde pública o que torna preocupante a adequação dos cuidados de saúde oferecidos na evolução desta doença. O manuseio clínico deve incluir medidas de retardo da progressão da doença e identificação e correção de complicações e comorbidades, entre elas a doença periodontal.

Uma importante causa de morbi-mortalidade nestes pacientes é a anemia ferropriva da doença crônica que possui uma forte associação com a diminuição de eritropoetina e redução da absorção de ferro intestinal, levando frequentemente a anemia. Como a doença periodontal contribui para a inflamação sistêmica, já detectado por marcadores da inflamação como PCR e IL-6, o status periodontal de todos os pacientes com doença renal crônica precisa ser cuidadosamente avaliado e a terapia periodontal instituída eficazmente.

Objetivo: Avaliar o nível de Ferro sérico pré e pós-terapêutica periodontal, correlacionando com risco de anemia de pacientes renais crônicos na pré-diálise.

Métodos: Em um estudo prospectivo, foram incluídos 12 pacientes do ambulatório PREVEN RIM da Fundação IMEPEN, portadores de DRC estágios III, IV ou V e de doença periodontal concomitante. Foram excluídos os pacientes com tratamento periodontal prévio, tratamento antiinflamatório e/ou antibiótico prévio, tabagistas e ex-tabagista nos últimos seis meses e gestantes

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica (anamnese e exame físico) e coleta de sangue pré e pós-terapêutica periodontal. A análise sanguínea incluía, além de outros parâmetros, a dosagem de ferro sérico e o índice de saturação da transferrina.

Resultados: A média da concentração do Ferro sérico aumentou após o TP (71,25±25,31 mg/dL pré-TP x 91,75±16,40 mg/dL pós TP, P=0,048), portanto houve diferença estatisticamente significativa. O índice de saturação da transferrina tendeu a aumentar (de 28,7% para 33,13% p=0,136) após o TP. Observou-se que a leucometria global também reduziu significativamente após TP de 7850±1867mm³ para 6825± 1241mm³ (P=0,026). **Conclusão:** A TP pode contribuir para prevenir ou reduzir o risco de anemia na DRC, pois, aumentou o ferro sérico e saturação de transferrina e tendeu a redução da inflamação sistêmica, observada pela redução da leucometria global. Um número maior de pacientes está sendo avaliado. A avaliação e o TP devem ser instituídos dentro de um programa multidisciplinar para pacientes com DRC. **Apoio: Fundação IMEPEN**

ANEXO L

BANCO DE DADOS DA PESQUISA

O banco de dados contendo as informações da pesquisa encontram-se em arquivo excell à disposição da banca examinadora. Para ter acesso aos dados, a solicitação deve ser feita ao pesquisador pelo e-mail: eduardo.vilela@ufjf.edu.br.