UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

ROBERTA ESBERARD BROSCO

Análise comparativa dos níveis de proteína C-reativa altamente sensível entre indivíduos portadores e não portadores de lesão periapical crônica

BAURU

2009

ROBERTA ESBERARD BROSCO

Análise comparativa dos níveis de proteína C-reativa altamente sensível entre indivíduos portadores e não portadores de lesão periapical crônica

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de doutor em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientador: Prof. Dr. Alberto Consolaro

BAURU

2009

B792a Brosco, Roberta Esberard
Análise comparativa dos níveis de proteína C-reativa altamente sensível entre indivíduos portadores e não portadores de lesão periapical crônica / Roberta Esberard Brosco. – Bauru, 2009.
137p.:il. ; 30 cm.

Tese. (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Alberto Consolaro

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 070/2008
Data: 25/06/2008

Roberta Esberard Brosco

Nascimento:	15 de dezembro de 1976 Araraquara-SP
Filiação:	Roberto Miranda Esberard Teresa Cristina Ramalho Esberard
1995-1998	Curso de Graduação em Odontologia Universidade do Sagrado Coração- Bauru-SP
1999-2000	Curso de especialização em Dentística Restauradora - Universidade Estadual Paulista – FOAr/UNESP
1999-2001	Curso de especialização em Endodontia Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas - Regional de Araraquara-SP
2002-2004	Curso de Pós-Graduação em Endodontia, nível de mestrado, na Faculdade de Odontologia de Araraquara - Universidade Estadual Paulista FOAr/UNESP
2005-2009	Curso de Pós-Graduação em Odontologia, área de Patologia Bucal, nível de Doutorado, na Faculdade de Odontologia de Bauru, FOB-USP
2006	Coordenadora do Curso de Especialização em Endodontia na Escola de Aperfeiçoamento Profissional, EAP- Araraquara-SP

DEDICATÓRIA

A **Deus**, sempre em primeiro lugar na minha vida, por me acolher em cada minuto dos meus dias, me dando sempre mais forças para lutar e vencer e bênçãos para a confirmação dos meus propósitos...

À minha filha, **Maria Eduarda**, razão maior do meu viver e da minha luta constante para me tornar um ser humano cada vez melhor. Você foi a melhor bênção de Deus na minha vida. Não existem palavras que expressem esse amor.

“Antes de ser mãe eu fazia e comia os alimentos ainda quentes. Eu não tinha roupas manchadas. Eu tinha calmas conversas ao telefone. Antes de ser mãe eu dormia o quanto eu queria e nunca me preocupava com a hora de ir para a cama. Eu não me esquecia de escovar os cabelos e os dentes. Eu não tropeçava em brinquedos nem pensava em canções de ninar. Antes de ser mãe eu não me preocupava se minhas plantas eram venenosas ou não. Imunizações e vacinas eram coisas em que eu não pensava. Antes de ser mãe ninguém vomitou nem fez xixi em mim, nem me beliscou sem nenhum cuidado, com dedinhos de unhas finas. Antes de ser mãe eu tinha controle sobre a minha mente, meus pensamentos, meu corpo e meus sentimentos. Antes de ser mãe eu nunca tive que segurar uma criança chorando para que médicos pudessem fazer testes ou aplicar injeções. Eu nunca chorei olhando pequeninos olhos que choravam. Eu nunca fiquei gloriosamente feliz com uma simples risadinha. Eu nunca fiquei sentada horas e horas olhando um bebê dormindo. Antes de ser mãe eu nunca segurei uma criança só por não querer afastar meu corpo do dela. Eu nunca senti meu coração se despedaçar quando não pude estancar uma dor. Eu nunca imaginei que uma coisinha tão pequenina pudesse mudar tanto a minha vida. Eu nunca imaginei que pudesse amar alguém tanto assim. Eu não sabia que eu adoraria ser mãe. Antes de ser mãe eu não conhecia a sensação de ter meu coração fora do meu próprio corpo. Eu não conhecia a felicidade de alimentar um bebê faminto. Eu não conhecia esse laço que existe entre a mãe e a sua criança. Eu não imaginava que algo tão pequenino pudesse fazer-me sentir tão importante. Antes de ser mãe eu nunca me levantei à noite a cada 10 minutos para me certificar de que tudo estava bem. Nunca pude imaginar o calor, a alegria, o amor, a dor e a satisfação de ser uma mãe. Eu não sabia que era capaz de ter sentimentos tão fortes. Por tudo e, apesar de tudo, obrigada, Deus, por eu ser agora um alguém tão frágil e tão forte ao mesmo tempo. Obrigada, Deus, por permitir-me ser Mãe!”

Ao meu marido, **Eduardo**, por estar ao meu lado, dando-me forças durante esta e muitas outras jornadas. Você soube entender a atenção que não lhe foi dada devidamente e os momentos nos quais posso ter demonstrado ausência, nervosismo, cansaço... “Nem mesmo o céu, nem as estrelas, nem mesmo o mar e o infinito... Não é maior, que o meu amor, nem mais bonito!”.

Aos meus pais, **Roberto e Teresa Cristina**, por terem me ensinado tão bem os valores da vida, por tantas vezes terem aberto mão de seus próprios interesses para que eu tivesse as melhores oportunidades, por se preocuparem sempre para que eu tivesse uma formação sólida. Agradeço pelo amor verdadeiro e pela criação que me deram. Vocês são meu porto seguro.

Aos meus irmãos, **Renata e Rafael**, meus amigos, companheiros e conselheiros, sempre presentes em todos os momentos importantes da minha vida. Vocês são os dois maiores presentes que Deus mandou para a nossa casa para abrilhantar a minha infância, adolescência e toda a minha vida. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Àquelas pessoas que foram imprescindíveis para a realização desta tese e que ocupam um lugar muito especial em meu coração.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Alberto Consolaro**, incansável incentivador e entusiasta, por ter me motivado nesta e em outras pesquisas. Agradeço por esta oportunidade, pela valiosa colaboração, pela amizade e por acreditar em mim e em meu trabalho.

Aos meus **pacientes**, que compreenderam a importância deste trabalho e se disponibilizaram a fazerem os exames de sangue. Obrigada pela colaboração e extrema confiança em mim e no meu trabalho.

Aos meus amigos e também pacientes: **Renata, Karen, Érika, Milton, Michele, Gisele, Patrícia, Vanessa, Melaine, Eliana, Sylvie e Roberta**, que apesar de todos seus afazeres, colaboraram com o meu trabalho tão prontamente... Obrigada de coração.

À Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, através de seu atual diretor, **Prof. Dr. Luiz Fernando Pegoraro**.

À comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Bauru, na pessoa de sua atual presidente, **Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado**.

Ao **Prof. Dr. Luís Antonio de Assis Taveira**, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Patologia Bucal, juntamente com os Professores Doutores da Disciplina de Patologia, **Prof. Dr. Alberto Consolaro, Prof^a. Dr^a. Denise Tostes Oliveira e Prof^a. Dr^a. Vanessa Soares Lara**, por terem me recebido tão alegremente, pelos ensinamentos adquiridos nestes anos e pela convicência tão maravilhosa que sempre tivemos.

Aos funcionários e ex-funcionários da Disciplina de Patologia: **Fátima Aparecida Silveira, Maria Cristina Carrara Felipe, Marilza Dias de Almeida, Luís Fernando Bernardi, Valdir João Afonso e Rodrigo Alves de Moraes**, pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário e pela acolhida tão amigável no departamento.

Aos meus queridos e eternos amigos conquistados durante esta jornada: **Milton, Melaine, Karen, Gisele, Tiago e Michele**, pelos tantos momentos compartilhados com alegria e pelas experiências trocadas durante as aulas, os seminários e as viagens. Vocês me ensinaram muitas coisas pessoais e profissionais as quais levarei na minha bagagem para sempre.

Aos demais amigos da Pós-Graduação, **Gastão, Vanessa, Rosário, Marta, Suzana, Patrícia, Ana Carolina, Carlos, Erick, Eriquinha, Pati, Leda, Érika Sinara, Janaína, Simone** e principalmente à **Sylvie** pela amizade e sua presteza em ajudar sempre que necessário.

Ao Dr. **Marcelo Pesce** e seus funcionários da Clínica Imunológica: **Alex, Tatiane e Kazuko**, por tornarem possível a coleta sanguínea dos pacientes em local e por profissionais especializados e por estarem sempre tão alegremente dispostos a colaborar com este estudo.

Ao **Dr. Paulo César Francischone**, pela sua colaboração e ensinamentos transmitidos durante a realização da metodologia empregada neste trabalho de pesquisa.

À **Prof^a. Dr^a. Solange de Oliveira Braga Franzolin**, pela sua meiga amizade, pelas suas considerações e pela análise estatística.

À minha sogra, **Maria**, minha segunda mãe, pela sua eterna disponibilidade em me ajudar em todos os momentos, por seu amor e carinho sempre demonstrados pela minha pessoa e por poder passar inúmeras horas cuidando de sua neta para que eu pudesse escrever, escrever, escrever...

Aos **funcionários da Biblioteca** da Faculdade de Odontologia de Bauru, pelas orientações no transcorrer do curso.

Aos **funcionários da Seção de Pós-Graduação** da Faculdade de Odontologia de Bauru, pela prontidão em nos atender sempre que solicitados.

Às demais pessoas que, de uma ou de outra maneira, apesar de não citadas, me deram crédito e tornaram esta etapa possível.

RESUMO

As doenças bucais inflamatórias crônicas, como a doença periodontal, estão relacionadas com a etiopatogênese das doenças arteriais coronarianas, causando danos endoteliais e facilitando a formação das placas ateromatosas. As doenças inflamatórias do periápice, assim como a doença periodontal, são doenças bacterianas que ativam a produção localizada de citocinas e outros mediadores pró-inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR). Essa proteína tem sido utilizada como um marcador sistêmico da inflamação, infecção e da lesão celular. Suas concentrações podem detectar doenças ocultas no organismo e monitorar a resposta ao tratamento de certos processos inflamatórios e infecciosos. O objetivo desse trabalho foi avaliar se as lesões periapicais crônicas podem ativar a resposta inflamatória, gerando repercussões sistêmicas e determinar se o método da PCR altamente sensível (PCR-as) por imunoturbidimetria pode ser utilizado para o diagnóstico e monitoramento do tratamento endodôntico destas lesões. Assim, comparou-se os níveis plasmáticos da PCR entre 13 indivíduos portadores e 13 indivíduos não portadores de lesão periapical crônica. Foram comparados também os níveis da PCR dos indivíduos portadores de lesão periapical crônica antes e após o tratamento do dente em questão. Não foi possível observar diferenças estatisticamente significantes entre os valores da PCR dos pacientes portadores de lesão periapical crônica antes e após os tratamentos ($p=0,9203$ com o teste t para amostras emparelhadas e $p=0,94427$ com o teste Wilcoxon), nem mesmo quando comparou-se os pacientes com lesão periapical crônica com os pacientes controles ($p=0,1012$ com o teste t para amostras independentes e $p=0,1585$ com o teste Mann Whitney). Pode-se concluir, com base na metodologia adotada, que as lesões periapicais crônicas não são capazes de induzir uma resposta inflamatória de repercussão sistêmica e o método da PCR-as por imunoturbidimetria não pode ser utilizado para o diagnóstico das lesões periapicais crônicas e nem mesmo para o monitoramento do tratamento endodôntico destas lesões.

Palavras-chave: Proteína C-reativa. Periodontite apical. Inflamação sistêmica.

ABSTRACT

Comparative analysis of C-reactive protein in patients with and without chronic apical periodontitis

Inflammatory effects from periodontal disease can cause oral bacterial byproducts to enter the bloodstream. These effects may cause blood clots that contribute to a coronary heart disease risk factor. Chronic apical periodontitis are also bacterial diseases that stimulate the production of cytokines and other cell-mediated inflammatory factors such as C-reactive protein (CRP). CRP is one of the acute phase proteins that increase during systemic inflammation. It's been suggested that testing CRP levels in the blood may be an additional way to assess cardiovascular disease risk. The aim of this study was to evaluate if chronic apical periodontitis can activate inflammatory response leading to systemic effects and to determine if a highly sensitive CRP (hs-CRP) assay is available to diagnose and track the endodontic treatment of these lesions. Plasma levels of hs-CRP were compared in blood of 13 individuals with chronic apical periodontitis and 13 healthy controls. CRP levels were also compared in the individuals with chronic apical periodontitis before and after treatment of the tooth. There was no statistical association among CRP levels of individual with or without chronic apical periodontitis ($p=0,1012$ for t test and $p=0,1585$ for Mann Whitney test). There was no statistical association among CRP levels of individual with chronic apical periodontitis before and after dental treatments ($p=0,9203$ for t test and $p=0,94427$ for Wilcoxon test). In conclusion, these results suggest that chronic apical periodontitis can not activate inflammatory response leading to systemic effects and even a highly sensitive CRP (hs-CRP) assay is not available to diagnose and track the endodontic treatment of these lesions.

Keywords: C-reactive protein. Chronic apical periodontitis. Systemic inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADROS

Quadro 1 - Caracterização clínica dos pacientes do Grupo 01 ou controle.....	75
Quadro 2 - Caracterização clínica dos pacientes do Grupo 02	76

FIGURAS

Figura 1 - Valores da PCR plasmática (mg/L) dos Grupos 1 e 2 A	79
Figura 2 - Valores da PCR plasmática (mg/L) do Grupo 2 (A e B)	81
Figura 3 – Aspectos radiográficos do dente 36 referente ao paciente 14. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação dos canais radiculares; C e D - medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes (C) e após (D) o tratamento endodôntico.....	83
Figura 4 – Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 15. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.....	84
Figura 5 – Aspectos radiográficos do dente 36 referente ao paciente 16. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação dos canais radiculares; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.....	85
Figura 6 – Aspectos radiográficos do dente 25 referente ao paciente 17. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C e D - medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes (C) e após (D) o tratamento endodôntico.....	86

Figura 7 – Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 18. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.....	87
Figura 8 – Aspectos radiográficos do dente 21 referente ao paciente 19. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a cirurgia parendodôntica; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento.	88
Figura 9 – Aspectos radiográficos do dente 21 referente ao paciente 20. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.....	89
Figura 10 – Aspectos radiográficos do dente 11 referente ao paciente 21. A – no momento da obturação do canal radicular; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.....	90
Figura 11 - Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 22. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.....	91
Figura 12 - Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 23. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C e D - medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes (C) e após (D) o tratamento endodôntico.....	92
Figura 13 - Aspectos radiográficos do dente 38 referente ao paciente 24. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a exodontia e a colocação de implante osseointegrado na região; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes da exodontia.	93

Figura 14 - Aspectos radiográficos do dente 36 referente ao paciente 25. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação dos canais radiculares; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.....	94
Figura 15 - Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 26. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores da PCR plasmática (mg/L) dos pacientes do Grupo 1.....	77
Tabela 2 - Valores da PCR plasmática (mg/L) dos pacientes do Grupo 2, antes (A) e após (B) os tratamentos dentários.....	78
Tabela 3 - Valores da PCR plasmática (mg/L) dos pacientes do Grupo 1 e dos pacientes do Grupo 2 A (antes dos tratamentos dentários).	79
Tabela 4 - Valores da PCR plasmática (mg/L) dos pacientes do Grupo 2, antes (A) e após (B) os tratamentos dentários.....	80
Tabela 5 - Medida da área (mm ²) das lesões periapicais crônicas dos pacientes do Grupo 2 antes e após os tratamentos dentários.	82
Tabela 6 - Medida dos comprimentos (mm) das lesões periapicais crônicas dos pacientes do Grupo 2 antes e após os tratamentos dentários.	82
Tabela 7 - Valores da PCR (mg/L) e da área (mm ²) das lesões periapicais crônicas antes e após os tratamentos dos pacientes do Grupo 2.....	109

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	29
2	REVISÃO DE LITERATURA	35
2.1	INFECÇÃO FOCAL E DOENÇAS SISTÊMICAS	37
2.2	REAGENTES DE FASE AGUDA NAS DOENÇAS INFECCIOSAS E INFLAMATÓRIAS	40
2.3	REAGENTES DE FASE AGUDA E AS DOENÇAS BUCAIS	43
2.4	FATORES E DOENÇAS RELACIONADOS COM A PCR	49
2.4.1	Câncer	49
2.4.2	Artrite reumatóide	49
2.4.3	Idade	50
2.4.4	Estresse mental e depressão	50
2.4.5	Menopausa	51
2.4.6	Obesidade	52
2.4.7	Diabetes melito e síndrome metabólica	52
2.4.8	Partos prematuros	54
2.4.9	Doenças arteriais coronarianas	54
2.5	CONCENTRAÇÕES DA PCR CIRCULANTE	55
2.6	AS DROGAS E OS NÍVEIS DE PCR	58
2.7	MÉTODOS DE DETECÇÃO DA PCR	59
3	PROPOSIÇÃO	61
4	MATERIAL E MÉTODOS	65
4.1	AMOSTRAGEM	67
4.2	GRUPOS EXPERIMENTAIS	67
4.3	SELEÇÃO DOS PACIENTES	68
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS PACIENTES	69
4.5	ANÁLISE DA PCR	69
4.6	TRATAMENTOS DENTÁRIOS	71
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	72
5	RESULTADOS	73
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	75
5.2	VALORES DA PCR	77
5.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS	78
5.4	ANÁLISE RADIOGRÁFICA DOS DENTES COM LESÃO PERIAPICAL CRÔNICA ANTES E APÓS OS TRATAMENTOS DENTÁRIOS	81
6	DISCUSSÃO	97
6.1	DA CONCEPÇÃO DO PRESENTE ESTUDO	99
6.2	DA METODOLOGIA ADOTADA	101
6.2.1	Casística e seleção dos pacientes	101
6.2.2	Razões para analisar a PCR	103
6.2.3	Método de detecção da PCR	105
6.3	DOS RESULTADOS	105
7	CONCLUSÕES	111
	REFERÊNCIAS	115
	APÊNDICES	129
	ANEXOS	135

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A saúde bucal não deve ser relacionada somente com a saúde dentária e dos tecidos bucais. Não são recentes os estudos que exploram a infecção focal como possível causa de exacerbação de algumas enfermidades sistêmicas (MEURMAN, SANZ e JANKET, 2004; SLAVKIN e BAUM, 2000; NEWMAN, 1993; DEBELIAN, OLSEN e TRONSTAD, 1984).

As doenças dentárias podem ter um papel significativo na patogênese de outras doenças sistêmicas em indivíduos imuno comprometidos, bem como em indivíduos saudáveis (MEURMAN, SANZ e JANKET, 2004). Muitos estudos epidemiológicos têm associado as doenças bucais às doenças, afirmando que as doenças bucais, principalmente a doença periodontal inflamatória, podem aumentar os riscos às diferentes condições como a mortalidade, a osteoporose, o diabetes melito, as infecções pulmonares, os partos prematuros e as doenças arteriais coronarianas (DACs). Como as DACs representam a principal causa de mortalidade no mundo todo (RENVERT, 2003), uma atenção especial tem sido dada às evidências de que as doenças bucais podem estar associadas às ateroscleroses¹ (YLÖSTALO et al., 2006; MATTILA, PUSSINEN e PAJU, 2005; EBERSOLE e CAPPELLI, 2005; JANKET et al., 2003; RENVERT, 2003; RUTGER PERSSON et al., 2003; KINANE e LOWE, 2000; MURRAY e SAUNDERS, 2000; LOESCHE, 2000; HARASZTHY et al., 2000; LOWE et al., 1998; MATTILA et al., 1995; MATTILA et al., 1989).

Durante as duas últimas décadas tem havido um interesse crescente em relação à saúde bucal e a aterosclerose bem como, consequentemente, às DACs. As doenças bucais inflamatórias crônicas estão relacionadas com a etiopatogênese das DACs por ativarem citocinas e outros mediadores pró-inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR), o fator de necrose tumoral α (TNF- α), entre outros, os quais iniciam a cascata das reações bioquímicas, causando danos endoteliais e facilitando a formação das placas ateromatosas (MEURMAN, 1997). Ainda,

¹ Aterosclerose - Afecção degenerativa das artérias que associa as lesões da arteriosclerose e do ateroma.
Arteriosclerose - Doença involutiva da parede das artérias que as leva ao endurecimento.
Ateroma - Degenerescência da túnica interna das artérias.

numerosos estudos demonstram uma relação entre as doenças inflamatórias, a resposta de fase aguda e a aterosclerose (HARASZTHY et al., 2000; KINANE e LOWE, 2000; ROSS, 1999; LOWE et al., 1998), mas, devido à natureza multifatorial das doenças dentárias e das DACs, torna difícil a associação direta e imediata entre elas como causa/consequência e os resultados encontrados são conflitantes.

Pela facilidade de determinação da concentração sérica e melhor correlação clínico-epidemiológica até então, a PCR é um marcador inflamatório de especial interesse (KOENIG et al., 1999; LAGRANDE et al., 1997). A PCR é produzida pelos hepatócitos. Caracteriza-se por ser um polímero não glicosilado, composto por cinco subunidades idênticas e, quando ligado às bactérias, promove a ligação do complemento, facilitando a fagocitose. Por isso, pode ser comparada aos anticorpos (EBERSON e CAPPELLI, 2005). Essa proteína é tida também como um marcador sistêmico da inflamação, infecção e da lesão celular. Suas concentrações têm sido muito utilizadas para detectar doenças ocultas no organismo, bem como para monitorar a resposta ao tratamento de certos processos inflamatórios e infecciosos (PEPYS e HIRSCHFELD, 2003; PEPYS e BALTZ, 1983). Através de técnicas de imunoistoquímica, a PCR tem sido também observada nos tecidos inflamados (HATANAKA et al., 1995), no miocárdio infartado e nas placas de aterosclerose (LAGRANDE et al., 1999; LAGRANDE et al., 1997).

A análise dos níveis plasmáticos da PCR pode servir para prever futuras DACs (RIDKER et al., 1998). O interesse no estudo da PCR tem crescido nos últimos anos, uma vez que pequenos aumentos em sua produção estão associados a um aumento no risco à doença arterial coronariana em pacientes com *angina pectoris* (HAVERKATE et al., 1997) e também em indivíduos saudáveis (RIDKER, 1998). Esta proteína é um dos indicadores mais sensíveis de processos inflamatórios, sendo mais fidedigna do que a velocidade de sedimentação (VHS), pois eleva-se mais rapidamente e, uma vez controlada a doença, retorna a níveis normais (BERGER et al., 1995).

Muitas condições físicas podem também estar associadas a altos níveis da PCR, como: câncer (HERRMANN et al., 1994; SAMMALKORPI, VALTONEN e MAURY, 1990), artrite reumatóide (VADAS et al., 1997; DEVLIN et al., 1997; LOOSE et al., 1993; NAGY, KASSAY e VELKEY, 1991); idade elevada (WOLOSHIN e

SCHWARTZ, 2005; KRABBE, PEDERSEN e BRUUNSGAARD, 2004; HUTCHINSON et al., 2000; HOGARTH et al., 1997) estresse e depressão (SLAVKIN e BAUM, 2000; BERK et al., 1997), menopausa (CUSHMAN et al., 1999; RIDKER et al., 1998), obesidade (COUILLARD et al., 2005; FORD et al., 2003; DANESH et al., 1999), partos prematuros (PITIPHAT et al., 2005), diabetes melito e síndrome metabólica (CHEN et al., 2004; FESTA et al., 2002; FREEMAN et al., 2002; GRIMBLE, 2002; PRADHAN et al., 2001; FRÖHLICH et al., 2000; RIDKER et al., 1999).

Por muitos motivos, parece correto também associar as lesões periapicais crônicas aos mesmos fatores, pois, tanto a doença periodontal inflamatória crônica como as doenças inflamatórias do periápice, são doenças bacterianas que ativam a produção localizada de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 6 (IL-6) (BARKHORDAR, HAYASHI e HUSSAIN, 1999; KUO, LAMSTER e HASSELGREN, 1998; EULER et al., 1998; MILLER, DEMAYO e HUTTER, 1996; SHAPIRA et al., 1994). Alguns estudos demonstraram que as proteínas de fase aguda e outros marcadores da inflamação com repercussão sistêmica se elevaram em indivíduos com lesões periapicais e abscessos, bem como se mostraram reduzidos após exodontias, apicectomias ou tratamentos endodônticos convencionais (MARTON e KISS, 1992; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967).

Assim, pode-se questionar se as lesões periapicais crônicas podem ativar a resposta inflamatória a ponto de gerar repercussões sistêmicas e, conseqüentemente, aumentar o risco às doenças arteriais coronarianas e outras doenças de origem inflamatória. Em decorrência ao limitado número de estudos que avaliaram a associação entre as doenças bucais de origem endodôntica e a resposta sistêmica à inflamação, parece prudente examinar se essa relação realmente existe e se a PCR pode ser um parâmetro sérico para monitorar a regressão das lesões periapicais crônicas em dentes tratados endodonticamente.

Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INFECÇÃO FOCAL E DOENÇAS SISTÊMICAS

O conceito de que a infecção focal é uma possível causa ou fator de exacerbação de algumas enfermidades sistêmicas é muito explorado na Odontologia e na Medicina e é um fator causal da endocardite bacteriana. A sepsia bucal tem sido diretamente relacionada com enfermidades tais como osteopenia, diabetes, doenças arteriais coronarianas e o nascimento de crianças prematuras de baixo peso (MEURMAN, 1997; DEBELIAN, OLSEN e TRONSTAD, 1994; NEWMAN, 1993).

As doenças infecciosas requerem tanto um patógeno quanto um hospedeiro susceptível e a expressão dessas doenças depende tanto da virulência do patógeno quanto da resposta imunológica do hospedeiro àquele patógeno (BECK, SLADE e OFFENBACHER, 2005).

Uma associação positiva entre a infecção dentária e o infarto agudo do miocárdio foi encontrada por MATTILA et al. (1989). Os autores avaliaram 100 pacientes com infarto agudo do miocárdio e 102 controles. A saúde bucal foi classificada utilizando-se dois índices, sendo que um deles era cego. Baseando-se nessas classificações, os autores puderam observar que a saúde bucal dos pacientes com infarto agudo do miocárdio apresentou-se significativamente pior que nos pacientes do grupo controle.

Microorganismos provenientes da boca podem provocar moléstias sistêmicas como: artrite, nefrite, abscesso hepático, abscesso cerebral, mediastinite, endocardite bacteriana e meningite. Segundo DEBELIAN, OLSEN e TRONSTAD (1994), em um estudo retrospectivo, muitos destes casos são provocados pela bacteremia que se segue a uma manipulação durante o tratamento dentário. Essas bacteremias geralmente são transitórias, pois o sistema imunológico de vigilância infecciosa é rapidamente acionado nas pessoas sem doenças crônicas debilitantes.

Para esclarecer a associação entre as doenças dentárias infecciosas e os eventos agudos coronarianos, MATTILA et al. (1995), realizaram um trabalho prospectivo com sete anos de acompanhamento envolvendo 214 coronariopatas que foram previamente submetidos ao exame dentário. Os autores concluíram que as doenças dentárias infecciosas possuem maior associação com a prevalência de eventos agudos coronarianos do que os seguintes fatores de risco: hipertensão arterial, diabetes, fumo, colesterol, idade e status sócio-econômico. Outros fatores importantes para o desenvolvimento de eventos coronarianos são: diabetes, índice de massa corporal e infartos do miocárdio prévios.

A doença periodontal inflamatória crônica é capaz de predispor à doença vascular, devido à abundância de espécies Gram-negativas envolvidas, os níveis prontamente identificáveis de citocinas pró-inflamatórias no líquido crevicular e os densos infiltrados de células imunológicas envolvidas, a associação com fibrinogênio periférico, a contagem de leucócitos e a extensão e cronicidade dessa doença. LOWE et al. (1998), relataram ainda que fatores independentes para a aterosclerose e suas conseqüências incluem idade, gênero masculino, fumo, hipercolesterolemia, hipertensão sistêmica, fibrinogênio plasmático, contagem de leucócitos, hematócrito e diabetes, os quais também estão associados à doença periodontal, com exceção da hipercolesterolemia e da hipertensão sistêmica.

Vários tipos de patógenos periodontais foram identificados em placas ateromatosas por HARASZTHY et al. (2000). Os autores examinaram 50 artérias carótidas obtidas de humanos e encontraram o *Bacteroides forsythus* em 30% dos espécimes testados, o *Porphyromonas gingivalis* em 26%, o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* em 18% e o *Prevotella intermedia* em 14% após exames de DNA. Em 59% dos espécimes foram encontradas mais de uma espécie bacteriana. Assim, os autores puderam concluir que os patógenos periodontais estão presentes nas placas ateromatosas e participam diretamente no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose, causando doenças vasculares e outras seqüelas clínicas.

Em trabalho prospectivo e controlado, LOESCHE (2000), constatou que os pacientes com *Bacteroides forsythus* e *Porphyromonas gingivalis* apresentavam três vezes mais chances de desenvolverem infarto agudo do miocárdio.

RUTGER PERSSON et al. (2003) avaliaram 80 indivíduos com infarto agudo do miocárdio e 80 controles sem evidência clínica de doença cardiovascular. Todos os indivíduos foram submetidos ao exame periodontal. A análise estatística demonstrou uma diferença significativa na profundidade de sondagem periodontal entre os portadores de infarto e os controles. Os achados do estudo sugerem que os indivíduos com perda óssea generalizada podem desenvolver futuramente um infarto agudo do miocárdio e devem ser encaminhados à exames e tratamentos médicos e periodontais.

Após realizarem uma meta-análise dos trabalhos publicados desde 1980, JANKET et al. (2003), relataram que há um maior risco de futuros eventos cardiovasculares nos portadores de doença periodontal.

A periodontite e aterosclerose apresentam muitos mecanismos patogênicos potenciais em comum. Ambas as doenças possuem causas complexas, predisposições genéticas e de sexo e comungam potencialmente muitos fatores de risco, dentre o mais significativo dos quais pode ser o estado de fumante (KINANE e LOWE, 2005).

Após revisarem a literatura, MATTILA, PUSSINEN e PAJU (2005), relataram que a prevalência de doenças arteriais coronarianas apresenta-se maior em pessoas com periodontite e elevados níveis sanguíneos de PCR. Este dado indica que a periodontite é um fator de risco para as cardiopatias em indivíduos com resposta sistêmica à inflamação local e repostas imunológicas e que este risco pode estar associado também a outras infecções de caráter crônico.

A gengivite, as cáries e as perdas dentárias estão intimamente relacionadas com a *angina pectoris* e com vários fatores de risco para as doenças arteriais coronarianas. YLÖSTALO et al. (2006), enviaram um questionário à 8.690 pessoas com diagnóstico de *angina pectoris*. A gengivite, as cáries e as perdas dentárias foram detectadas através de relatos próprios dos pacientes em relação ao sangramento gengival, perda de 6 ou mais dentes e a presença de cáries, clinicamente observadas.

2.2 REAGENTES DE FASE AGUDA NAS DOENÇAS INFECCIOSAS E INFLAMATÓRIAS

As respostas de fase aguda representam uma resposta inicial do organismo a diversas agressões, tais como infecções bacterianas, viróticas ou parasitárias, traumatismos mecânicos ou térmicos, necrose isquêmica e multiplicação maligna. A fase aguda reflete as alterações fisiometabólicas que resultam imediatamente à instalação de infecção ou lesão tissular. A maioria das proteínas de fase aguda são as glicoproteínas, as quais desempenham vários papéis na resposta homeostática à lesão. A resposta de fase aguda é uma reação de defesa primária e protege o organismo contra os produtos bacterianos, tais como as endotoxinas. Assim, após infecções, necroses, cirurgias, neoplasias e radiações, por exemplo, há uma resposta local com estimulação de macrófagos, fibroblastos, células endoteliais entre outras, os quais produzem e liberam citocinas inflamatórias, entre elas, o TNF- α , a IL-1, a IL-6 e o interferon γ (IFN γ). Respostas sistêmicas secundárias são então disparadas como a febre, a leucocitose, a ativação do complemento, o aumento de glicocorticóides séricos, a diminuição de ferro e zinco séricos e a síntese alterada das proteínas de fase aguda (KOJ, 1996).

As proteínas de fase aguda podem ser divididas em dois grupos: tipos I e II. As proteínas do tipo I incluem o amilóide A sérico, PCR, complemento C3 e glicoproteína α_1 ácida, as quais são induzidas pelos agentes pró-inflamatórios, citocinas semelhantes a IL-1. As do tipo II incluem fibrinogênio, haptoglobina, antitripsina- α_1 , macroglobulina- α_2 e são induzidas pelas citocinas similares a IL-6 (VADAS et al., 1997).

A concentração sérica dessas proteínas aumenta rapidamente durante a infecção, podendo chegar de 2 a 100 vezes maior que o normal e permanecer elevada durante todo o processo infeccioso. Além de elevar-se rapidamente após o estímulo inflamatório (4 a 6 horas), na ausência de estímulo crônico normaliza-se em 3 a 4 dias (EBERSOLE e CAPPELLI, 2005).

A PCR é um polímero não glicosilado, composta por cinco subunidades idênticas e, quando ligada às bactérias, promove a ligação do complemento,

facilitando a fagocitose. Similarmente aos anticorpos, a PCR reage com alguma especificidade para seu substrato, a fim de provocar formação em grade e precipitação, hemoaglutinação passiva de eritrócitos revestidos por substrato e pode disparar o inchaço capsular dos microorganismos pneumocócicos. Ainda, a PCR ativa o complemento e opsoniza eritrócitos revestidos de polissacarídeo C para aumentar a fagocitose. Apesar de ser semelhante aos anticorpos, a PCR é produzida pelos hepatócitos, enquanto que os anticorpos são sintetizados pelos plasmócitos do tecido linfóide (EBERSOLE e CAPPELLI, 2005).

A PCR foi a primeira proteína da fase aguda descrita na literatura e tem sido considerada por muitos pesquisadores como um marcador sistêmico da inflamação, infecção e da lesão celular. O seu nome deriva da capacidade de precipitar o polissacarídeo C do *Streptococcus pneumoniae* (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003; PEPYS e BALTZ, 1983).

Entre as proteínas de fase aguda, a PCR destaca-se por apresentar meia-vida plasmática curta (aproximadamente 19h) e por ter a concentração plasmática exclusivamente relacionada à sua síntese (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003; KOENIG, SUND e FRÖHLICH, 1999; VIGUSHIN, PEPYS e HAWKINS, 1993).

As concentrações da PCR têm sido muito utilizadas como um marcador bioquímico da inflamação, o qual contribui para a detecção de alguma doença oculta no organismo, para o monitoramento da resposta ao tratamento de certos processos inflamatórios e infecciosos, para a detecção de infecções intercorrentes em indivíduos imunocomprometidos bem como de algumas doenças específicas caracterizadas pela resposta moderada ou ausente dos marcadores inflamatórios (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003; PEPYS e BALTZ, 1983).

Segundo SAMMALKORPI, VALTONEN e MAURY (1990), a PCR liga-se à lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade, assim, essa proteína de fase aguda pode interferir no metabolismo das lipoproteínas séricas durante a fase aguda dos processos infecciosos.

A PCR humana se liga com muita afinidade à lipoproteínas plasmáticas (PEPYS, ROWE e BALTZ, 1985), membranas de células danificadas (VOLANAKIS e WIRTZ, 1979), um grande número de diferentes fosfolípidos, partículas pequenas

de ribonucleoproteínas (DU CLOS, 1989) e células apoptóticas (GERSHOV et al., 2000), além de muitas glicanas, fosfolipídeos e outros constituintes dos microorganismos como componentes de bactérias, fungos, parasitas e até de produtos vegetais. Quando agregada aos *ligands* macromoleculares, a PCR humana é reconhecida pelo C1q e ativa potencialmente a clássica cascata do complemento, ativando o C3, a principal molécula de adesão do sistema complemento, e o complexo terminal de combate da membrana, C5-C9 (MOLD, GEWURZ e DU CLOS, 1999; VOLANAKIS, 1982).

Os efeitos secundários da PCR lembram algumas propriedades dos anticorpos, sugerindo que, sob várias circunstâncias, a PCR deve contribuir na defesa do hospedeiro contra a infecção, funcionando como um mediador pró-inflamatório (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003).

A PCR também apresenta ação antiinflamatória ao inibir a adesão de neutrófilos e células endoteliais através da inibição da expressão de L-selectina e ao inibir a produção de superóxido pelos neutrófilos e estimular a síntese de antagonista do receptor de Il-1 pelos monócitos (GABAY e KUSHNER, 1999).

Após avaliarem a resposta sistêmica de fase aguda pela injeção de lipopolissacarídeos (LPS) em ratos, KALMOVARIN et al. (1991), descreveram que a síntese de proteínas plasmáticas de resposta de fase aguda, após a administração de LPS, demonstrou genes para a PCR, o amilóide A sérico, a glicoproteína α_1 ácida e a haptoglobina com padrões únicos extra-hepáticos, especificamente tissulares, com expressão nos rins, baço, timo, coração, cérebro, pulmões, testículos e epidídimo.

As infecções bacterianas freqüentemente oferecem um forte estímulo para a resposta sistêmica de fase aguda manifestada com o aumento de 25 proteínas plasmáticas (STEEL e WHITEHEAD, 1994; TRAUTWEIN, BOKER e MANNS, 1994).

Certos compostos bacterianos, provavelmente derivados do trato gastrointestinal, disparam a resposta de fase aguda pós-cirúrgica e são responsáveis pela ativação de monócitos, macrófagos e granulócitos. Os níveis de PCR começam a aumentar no primeiro dia pós-operatório após cirurgia grave. As infecções cirúrgicas e a resposta inflamatória à infecção desempenham um papel principal na

morbidade e desenlace em pacientes cirúrgicos. A identificação de pacientes com risco de complicações pós-cirúrgicas pode ter impacto sobre as indicações para um procedimento, tanto quanto pode permitir modificações no tratamento, reduzindo o risco cirúrgico (BERGER et al., 1997).

A PCR não é um marcador específico da resposta de fase aguda. Muitos estímulos potenciais, incluindo infecções, condições inflamatórias e traumatismos, também podem ser responsabilizados pelo aumento discreto dos níveis da proteína (SLADE et al., 2000).

Embora os níveis elevados de PCR têm sido relacionados com algum processo inflamatório, KUSHNER, RZEWNICKI e SAMOLS (2006), após realizarem uma ampla revisão literária sobre o assunto, relataram que a presença de células em estresse, mais que o próprio processo inflamatório, é geralmente um estímulo para a produção da PCR. Assim sendo, mínimas alterações nos níveis de PCR identificam indivíduos que sofrem de alguma agressão tecidual, resultante de uma variedade de causas, mesmo que, clinicamente, não seja observada nenhuma resposta inflamatória.

2.3 REAGENTES DE FASE AGUDA E AS DOENÇAS BUCAIS

As infecções locais possuem efeito significativo na saúde sistêmica, seja de humanos ou animais. Bactérias encontradas na boca exacerbam diretamente a doença cardiovascular ou alteram os fatores de risco sistêmicos para a doença. A doença periodontal, no foco da infecção, aumenta os níveis circulantes de macromoléculas inflamatórias do hospedeiro e/ou bactérias deslocadas para a circulação, provocando aumentos nas macromoléculas inflamatórias do hospedeiro, que exacerbam o risco à doença cardiovascular diretamente. Dessa forma, as infecções bucais produzem aumento significativo nas respostas inflamatórias sistêmicas, manifestadas pelas citocinas e reagentes de fase aguda (EBERSOLE e CAPPELLI, 2005).

A preocupação em avaliar os níveis de proteínas sanguíneas em indivíduos com doenças bucais não é recente. BOUCHER, HANRAHAN e KIHARA (1967) selecionaram indivíduos saudáveis com doenças bucais que se apresentaram para tratamento na Universidade de Marquette (Milwaukee, Wisconsin) e observaram, por meio semi-quantitativo, que dos 10 pacientes portadores de abscesso dentoalveolar agudo, 9 (90%) apresentaram valores positivos da PCR. Em comparação, 4 dos 13 pacientes (31%) portadores de lesões periapicais crônicas também apresentaram valores positivos da PCR. Não foi detectada a PCR no sangue dos 7 pacientes saudáveis ausentes de doenças bucais (controles).

TORABINEJAD et al. (1983) avaliaram as concentrações séricas de imuno complexos circulantes, imunoglobulinas G e M e do componente C3 do complemento de 30 pacientes com lesões periapicais crônicas, comparando os níveis séricos desses pacientes com os níveis de pacientes que não apresentavam lesões periapicais. Os resultados indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos e os autores concluíram que as lesões periapicais crônicas não podem agir como foco de infecção para causar doenças sistêmicas via imuno complexos.

Os níveis da PCR foram determinados em polpas dentárias (PROCTOR et al., 1991). O objetivo do estudo foi determinar se os níveis da PCR nas polpas poderiam ser correlacionados com o estado microscópico pulpar e com os níveis sanguíneos da PCR. Polpas necrosadas e inflamadas foram extirpadas durante a terapia endodôntica e as polpas em estados normais foram removidas de terceiros molares extraídos e foram avaliadas microscopicamente. No final de cada tratamento foi coletado o sangue dos pacientes. As polpas foram qualificadas em normais, inflamadas, inflamadas com áreas de necroses e necrosadas. A correlação entre os níveis da PCR nas polpas e nos pacientes não foi significativa, porém as polpas inflamadas apresentaram maiores níveis de PCR que as polpas em estado normal.

As alterações nos níveis sanguíneos das imunoglobulinas A, G e M e a atividade do complemento de pacientes com granuloma periapical foram investigadas por MARTON e KISS (1992). Os autores avaliaram os níveis dos marcadores antes e após sete dias e três meses do tratamento endodôntico. Encontraram elevadas concentrações de IgM e proteínas de fase aguda antes do

tratamento endodôntico, porém um declínio significativo foi observado após três meses decorrido o tratamento. Os resultados desse estudo fornecem evidências do completo recobrimento radicular após a eliminação da inflamação local pelo adequado tratamento endodôntico realizado nos pacientes com granuloma periapical.

O Instituto Nacional de Pesquisas Dentárias (National Institute of Dental Research's – NIDR), Divisão de Epidemiologia e Prevenção das Doenças Bucais (Division of Epidemiology and Oral Disease Prevention - DEODP) colaboraram com o Centro Nacional de Estatísticas da Saúde (National Center for Health Statistics - NCHS) para conduzir um exame nacional de saúde bucal como parte da Terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III – 1988-94), objetivando oferecer estimativas nacionais sobre o estado nutricional e de saúde dos civis norte-americanos, populações não-institucionalizadas, de dois meses ou mais velhas, após muitos anos de estudo. DRURY et al. (1996) relataram que o estudo fornece informações sobre o estado de saúde bucal dos civis durante seis anos de pesquisa e que os níveis de PCR parecem ser mais altos em não-fumantes com as maiores extensões de bolsa periodontal.

A detecção de anticorpos específicos para a PCR e a haptoglobina no soro foi desenvolvida pelo teste imunoenzimático *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) em pacientes com e sem periodontite. EBERSOLE et al. (1997) comprovaram níveis significativamente elevados de PCR em pacientes com periodontite adulta, mas que apresentaram uma diminuição importante depois do tratamento periodontal. Os autores relataram também que diferenças nos níveis de PCR e haptoglobina podem distinguir um grupo de adultos com periodontite na forma mais severa. Após dois anos da administração de 50mg de Flurbiprofen (uma droga antiinflamatória não-esteroidal), foram notados níveis mais baixos de haptoglobina. Os níveis da PCR declinaram em 35-40% após 1-2 anos de tratamento com a droga. Segundo os autores, é mais do que provável que o aumento dessas duas proteínas de fase aguda na resposta da circulação sistêmica à infecção periodontal localizada tenha um impacto significativo na capacidade do hospedeiro de se proteger de outras infecções sistêmicas.

Ainda utilizando dados da NHANES III – 1988-94, WU et al. (2000) examinaram a relação entre a doença periodontal e os fatores de risco para as DACs como: LDL-colesterol, PCR e o fibrinogênio plasmático. No total, 10.146 participantes foram incluídos nas análises da PCR e colesterol e 4.461 participantes foram incluídos nas análises do fibrinogênio. Os indicadores da saúde/doença periodontal examinados foram: índice de sangramento gengival, índice de cálculo, profundidade de bolsa e perda óssea. Os resultados mostraram uma relação significativa entre a condição periodontal baixa e a PCR e o fibrinogênio elevados. A associação entre o *status* periodontal e o colesterol é mais fraca, sendo que não foi detectada associação consistente entre os parâmetros. O estudo sugere que o colesterol, a PCR e o fibrinogênio são fatores intermediários que podem ligar a doença periodontal ao elevado risco às DACs.

NOACK et al. (2001) examinaram se os níveis plasmáticos da PCR encontram-se elevados em portadores de periodontite e se também há uma relação entre a severidade da doença e a microflora periodontal. Os níveis plasmáticos da PCR foram avaliados utilizando 174 indivíduos; 59 com moderada perda óssea; 50 com grande perda óssea e 65 controles saudáveis. A perda óssea, a profundidade de sondagem e a porcentagem das bolsas encontradas foram medidas. A presença das espécies bacterianas *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter recta* e *Bacteroides forsythus* foram medidas nas placas subgengivais pela microscopia de imunofluorescência. Os autores observaram aumentos nos níveis de PCR estatisticamente maiores em pacientes com doença periodontal quando comparados com pacientes saudáveis. Os pacientes com maiores perdas ósseas bucais apresentaram os maiores níveis plasmáticos da PCR. A presença dos patógenos periodontais foi positivamente associada aos altos níveis de PCR, porém os níveis dependem da severidade da doença periodontal juntamente com fatores como idade, fumo, peso elevado, triglicerídeos e colesterol.

Os níveis plasmáticos de PCR, amiloide A, glicoproteína ácida α_1 e de outros marcadores foram avaliados em pacientes com doença periodontal, DAC, com ambas as doenças e sem nenhuma das doenças e foram comparados. Os níveis da PCR nos pacientes com uma das doenças foram duas vezes maior que nos pacientes sem nenhuma doença, sendo que os níveis da PCR nos pacientes com ambas as doenças foi três vezes maior que nos pacientes saudáveis. GLURICH et

al. (2002) relataram, ainda, que a inflamação persistente localizada influencia os níveis sistêmicos dos mediadores inflamatórios e que alterações nesses níveis influenciam potencialmente os processos arterioscleróticos.

Os resultados de JOSHIPURA et al. (2004) sugerem que a doença periodontal inflamatória crônica está diretamente relacionada aos marcadores da disfunção epitelial como a PCR, o ativador do plasminogênio tecidual e o LDL-C, também conhecidos como fatores de risco para as DACs. Os autores avaliaram a associação entre a doença periodontal inflamatória crônica e a PCR, o fibrinogênio, o fator VII, ativador do plasminogênio tecidual, o LDL-C, o fator de von Willebrand e os receptores 1 e 2 do fator de necrose tumoral em 468 homens entre 47 e 80 anos. Os participantes passaram pela coleta sanguínea e todos eram isentos de DACs, diabetes e cânceres, além de serem excluídos os etilistas e fumantes. A doença periodontal foi associada com os maiores níveis de PCR, ativador do plasminogênio tecidual e LDL-C nos participantes.

A presença simultânea de lesões periapicais crônicas e processos inflamatórios adicionais, como a periodontite e a artrite, pode mascarar os efeitos do tratamento endodôntico em humanos. Por isso, BUTTKE et al. (2005) utilizaram um modelo animal para determinar se as lesões periapicais crônicas desenvolveriam uma resposta inflamatória de caráter sistêmico. Polpas de 10 cães foram expostas e infectadas para induzir a lesão. Exames de sangue foram feitos antes da infecção dos canais e após a evidência radiográfica das lesões periapicais. Dos 10 cães, três foram também contaminados com *Porphyromonas gingivalis* A7436 através de aplicação intravenosa. Os níveis de PCR e amilóide A foram avaliados como marcadores da resposta inflamatória sistêmica e não se mostraram estatisticamente diferentes antes e após a infecção dos canais radiculares. Um cão, o qual sofreu um trauma em uma das patas dois dias antes da coleta sanguínea, apresentou níveis de PCR aumentados. Os três cães infectados com *P. gingivalis* A7436 também apresentaram elevados níveis de PCR. O estudo mostrou que a periodontite apical crônica não está associada aos níveis elevados de PCR e amilóide A.

SALZBERG et al. (2006) avaliaram os níveis séricos de PCR pelo método de ELISA ultra-sensível em pacientes com periodontite agressiva. Através de exames sanguíneos, 93 pacientes com periodontite generalizada, 97 pacientes com

periodontite localizada e 91 saudáveis (controles) foram comparados. Os parâmetros para a classificação da doença periodontal foram: índice de placa, índice gengival, índice de sangramento, profundidade de sondagem e perda óssea. Os resultados mostraram que os três grupos foram significativamente diferentes, sendo que os níveis de PCR foram bem maiores nos pacientes com periodontite generalizada e localizada, quando comparados aos controles. Os níveis de PCR também aumentaram significativamente entre os pacientes com periodontite generalizada quando comparados aos pacientes com periodontite localizada.

REN e MALMSTROM (2007) determinaram os valores da PCR sanguínea em 30 pacientes emergenciais apresentando abscesso dento alveolar agudo (ADA), abscesso periodontal agudo (APA) e osteíte alveolar (OA) no momento do atendimento emergencial e após uma semana do tratamento realizado. Foram avaliados também 10 pacientes saudáveis que constituíram o grupo controle. Os níveis da PCR foram comparados entre os grupos e antes e após os tratamentos realizados em cada grupo. Segundo os autores, houve uma tendência de se reduzir os níveis de PCR após os tratamentos. Dos 30 pacientes avaliados, 22 (73,3%) apresentaram níveis altos de PCR antes dos tratamentos e apenas 11 (36,7%) mantiveram níveis altos uma semana após os tratamentos. A maior redução dos níveis de PCR foi observada no grupo dos pacientes com ADA, no qual somente um paciente apresentou níveis maiores que 5mg/L após o tratamento. Nos grupos dos pacientes com APA e AO, não houve diferença estatisticamente significante entre os níveis de PCR antes e após os tratamentos realizados.

YLÖSTALO et al. (2008) investigaram a associação entre perdas dentárias e gengivites com altos níveis de PCR utilizando a mesma população em que essas condições bucais já haviam sido associadas com *angina pectoris*. Os autores não encontraram associação entre altos níveis de PCR e os pacientes que relataram ter gengivites e muitas perdas dentárias.

Uma revisão literária sistemática foi feita com o intuito de explorar as investigações sobre os valores da PCR sanguínea nos portadores de doença periodontal inflamatória. A seleção dos artigos baseou-se em estudos longitudinais, estudos com casos controles, métodos altamente sensíveis para avaliação da PCR, apresentação de médias e/ou medianas dos valores da PCR e estudos com sujeitos

sem desordens sistêmicas. A maioria dos trabalhos demonstrou que os valores da PCR são maiores nos portadores da doença periodontal que nos controles, porém os efeitos da terapia periodontal em reduzir os valores da PCR ainda são modestos (PARASKEVAS, HUIZINGA e LOOS, 2008).

2.4 FATORES E DOENÇAS RELACIONADOS COM A PCR

2.4.1 Câncer

Há o enfoque de medir a resposta de fase aguda em cânceres, porém, os níveis da PCR maiores que 10 vezes o normal poderiam estar relacionados mais com infecção microbiana que com carga tumoral (KNEE et al., 1991).

HERRMANN et al. (1994) mostraram que pacientes com câncer, nos quais foi suspeita infecção, altos níveis de PCR, haptoglobina e fibrinogênio foram encontrados, refletindo o estado inflamatório de cada paciente. Os níveis da PCR estavam mais altos nos pacientes não-neutropênicos.

Dados de SATTAR et al. (1997) revelam aumentos dos níveis de PCR na época do diagnóstico da maioria dos pacientes com células cancerosas pulmonares não pequenas.

2.4.2 Artrite reumatóide

Existe também uma correlação entre as proteínas de fase aguda elevadas no soro e a magnitude de destruição das articulações na artrite reumatóide (LOOSE et al., 1993; NAGY et al., 1991). Há, também, evidências sugerindo que os níveis de PCR oferecem um sensível e objetivo indicador da atividade da doença e refletem

claramente a resposta ao tratamento da artrite reumatóide (VAN LEEUWEN et al., 1986).

A supressão da PCR elevada em pacientes com artrite reumatóide ativa associa-se à melhora da avaliação funcional, enquanto o aumento da proteína persistente está associado à deteriorização funcional do indivíduo (DEVLIN et al., 1997).

2.4.3 Idade

Os maiores aumentos de PCR e amilóide A séricos indicam doença séria e predizem um epílogo limitado para pacientes idosos internados com doenças infecciosas (HOGARTH et al., 1997).

O valor médio da PCR tende a aumentar com a idade, possivelmente refletindo o aumento da incidência de patologias subclínicas (HUTCHINSON et al., 2000).

Segundo WOOD et al. (2000) há uma dependência significativa entre a idade e os níveis da PCR.

O envelhecimento é acompanhado por um aumento de 2 a 4 vezes nos níveis séricos dos mediadores inflamatórios e uma série de fatores podem ser responsabilizados tais como o aumento do tecido adiposo, a diminuição de produção dos hormônios esteróides, os erros de dieta, o sedentarismo, a infecção focal e a bacteriuria assintomática (KRABBE et al., 2004).

2.4.4 Estresse mental e depressão

Existem algumas evidências também de que o estresse mental pode afetar muitos aspectos da rede integradora entre os sistemas imunológico, nervoso central e endócrino, tanto em animais quanto em humanos. BERK et al. (1997) relataram

que o estresse relacionado a perturbações mentais tem sido associado à diminuição da função imunológica. Os autores associaram ainda alterações nas proteínas de fase aguda com a depressão. A extensão dessas evidências sugere que a alteração da condição imunológica predisporia indivíduos deprimidos várias perturbações que influem nas doenças infecciosas.

A condição do sistema imunológico em depressão grave, durante um episódio agudo de depressão, pode estar acompanhada por resposta do sistema imunológico que se expressa por altos níveis plasmáticos de proteínas positivas de fase aguda, tal como a PCR, a haptoglobina, entre outras (SLUZEWSKA; SOBIESKA e RYBAKOWSKI, 1997).

2.4.5 Menopausa

A reposição hormonal na menopausa por um período de 3 anos provoca aumento de 85% nos níveis da PCR quando comparado com placebo (CUSHMAN et al., 1999), o que explica os recentes estudos prospectivos que concluem que a reposição hormonal aumenta o risco de eventos cardiovasculares. Os autores compararam os níveis da proteína em pacientes que utilizaram as seguintes terapias de reposição hormonal: placebo, estrógeno conjugado de eqüinos, estrógeno conjugado de eqüinos + medroxiprogesterona e estrógeno conjugado de eqüinos + progesterona.

RIDKER et al. (1999) compararam os valores plasmáticos da PCR em mulheres submetidas à reposição hormonal ou não. Encontraram maiores concentrações da proteína nas usuárias de estrógeno e estrógeno + progesterona.

2.4.6 Obesidade

A obesidade não é apenas um problema estético, mas um importante fator de risco para as DACs, diabetes melito e outras condições. A forma mais amplamente recomendada para avaliação do peso corporal em adultos é o índice de massa corporal (IMC), recomendado pela Organização Mundial da Saúde. Esse índice é calculado dividindo-se o peso do indivíduo em quilos (Kg) pela sua altura em metros (m) elevada ao quadrado (kg/m^2). Pessoas com IMC acima de 30 são consideradas obesas e abaixo de 18,5 estão abaixo do peso considerado normal. (WHO HEALTHY ORGANIZATION, 2000).

Há uma associação positiva entre o IMC e as concentrações de PCR. A obesidade é um fator que aumenta os valores da PCR plasmática (DANESH et al., 1999).

FORD (1999) também encontrou uma associação direta entre os altos valores da PCR e os indivíduos obesos e com diabetes.

Nos obesos, o estresse oxidativo está presente em maior intensidade, de fato, a obesidade abdominal se associa positivamente com a LDL oxidada e os níveis séricos da PCR (COUILLARD et al., 2005).

2.4.7 Diabetes melito e síndrome metabólica

Uma correlação positiva entre a PCR e a taxa total de colesterol, triglicerídeos, IMC, glicose e ácido úrico foi encontrada por FRÖHLICH et al. (2000). O estudo sugere que uma variedade de características da síndrome metabólica (SM) está associada à resposta inflamatória sistêmica e que os valores da PCR aumentam claramente com o número de manifestações da SM. Os autores demonstraram que os valores da PCR apresentavam-se duas vezes maior nos pacientes com severa SM, quando comparados aos pacientes sem a síndrome e que, nos indivíduos que

apresentavam algumas características agrupadas da síndrome, os valores da PCR estavam triplicados.

PRADHAN et al. (2001) relataram que elevados níveis de PCR e IL-6 predizem o desenvolvimento do diabetes tipo 2.

Os diabéticos podem apresentar níveis elevados das proteínas de fase aguda, como a PCR, a glicoproteína α_1 ácida e o fibrinogênio, cujo significado difere dependendo do estágio da doença. No início da doença, a reação inflamatória resulta em um aumento de citocinas, incluindo o TNF- α , a IL-1b e IL-6, que apresentam uma inter-relação com as proteínas de fase aguda (ROMANO et al., 2001).

Processos inflamatórios crônicos precedem o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Pacientes que desenvolveram a doença apresentavam níveis sanguíneos elevados de PCR, fibrinogênio e do inibidor de ativação do plasminogênio. Essa relação foi encontrada independente da etnia, do gênero ou do índice de massa corporal dos indivíduos (FESTA et al., 2002).

A PCR prediz o desenvolvimento do diabetes tipo 2 em homens de meia idade independente dos fatores de risco associados. Assim, seus resultados podem prever se um indivíduo está ou não destinado a desenvolver a doença e ainda adicionam que um processo inflamatório de baixo grau é importante na patogênese do diabetes tipo 2 (FREEMAN et al., 2002).

GRIMBLE (2002) relatou que muitos estudos em doenças que envolvem a resistência à insulina (obesidade, diabetes tipo 2 e aterosclerose) também demonstram um aumento na produção de citocinas e marcadores inflamatórios. As evidências indicam que a inflamação crônica é um gatilho para a resistência crônica à insulina.

CHEN et al. (2004) encontraram níveis elevados dos marcadores da inflamação, incluindo a PCR, em pacientes resistentes à insulina.

2.4.8 Partos prematuros

As concentrações plasmáticas da PCR foram também avaliadas em parturientes. Mulheres que deram à luz prematuramente antes de 34 semanas de gestação, apresentaram níveis de PCR mais altos que as mulheres que deram à luz entre 34 e 37 semanas e entre as mulheres que deram à luz após as 37 semanas (5,0mg/L X 2,8mg/L X 2,4mg/L respectivamente). Os autores observaram ainda que gestantes que apresentaram determinação da PCR acima de 8mg/L no período de 5 à 19 semanas de gestação, apresentaram um risco 2,55 vezes maior de induzir parto prematuro quando comparado com gestantes com valores de PCR inferiores (PITIPHAT et al., 2005).

2.4.9 Doenças arteriais coronarianas

As possíveis associações da PCR com as doenças arteriais coronarianas baseiam-se em alguns fatores como: na capacidade da proteína se ligar seletivamente ao LDL, na deposição de PCR em muitas placas ateromatosas e nas lesões de infarto do miocárdio, na ação pró-inflamatória da proteína por ativar o sistema complemento e pelo fato de a PCR, juntamente com o complemento, elevarem os infartos de miocárdio em modelos experimentais. A aterosclerose e a evolução da instabilidade das placas sustentando os eventos arteriotrombóticos são processos inflamatórios. Tem sido amplamente presumido, sem evidências diretas, que o estímulo de fase aguda surge da inflamação de lesões ateromatosas e reflete na sua extensão e ou severidade. Uma outra possibilidade é que os indivíduos variam na sensibilidade aos pequenos estímulos de fase aguda aos quais todos somos expostos e os indivíduos que reagem mais à PCR, devido a fatores genéticos ou mecanismos adquiridos, são mais susceptíveis à progressão e complicação da aterosclerose (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003).

Marcadores inflamatórios, como a PCR, fibrinogênio, a proteína sérica amiloide A, citocinas e o comportamento de células do sangue periférico envolvidas na

inflamação, como leucócitos, linfócitos e monócitos vêm sendo intensamente estudados nos portadores de angina estável, angina instável, infarto agudo do miocárdio, doenças isquêmicas cardiovasculares, doenças arteriais periféricas e nos indivíduos aparentemente saudáveis com a ajuda do avanço tecnológico obtido na determinação da concentração sérica destes parâmetros (RIDKER et al., 2001; IKATA et al., 2000; LIUZZO et al., 1999; IKONOMIDIS et al., 1999; LIUZZO et al., 1998; RIDKER et al., 1998; RIDKER et al., 1997; HAVERKATE et al., 1997; TOSS et al., 1997; BECKER et al., 1996; LIUZZO et al., 1996; UEDA et al., 1996; THOMSON et al., 1995; LIUZZO et al., 1994; STEEL e WHITEHEAD, 1994; KANNEL, ANDERSON e WILSON, 1992; ERNST et al., 1987).

Através de técnicas de imunoistoquímica, a PCR tem sido também observada nos tecidos inflamados (HATANAKA et al., 1995), no miocárdio infartado (KUSHNER, RAKITA e KAPLAN, 1963) e nas placas ateromatosas (LAGRAND et al., 1999; LAGRANDE et al.⁵⁵, 1997).

A febre e o aumento sustentado dos níveis da PCR, velocidade de sedimentação dos eritrócitos e outros marcadores inflamatórios são problemas comuns que ocorrem durante o tratamento de endocardite infecciosa (OLAISON, HOGEVIK e ALESTIG, 1997).

Recentemente, tem sido proposto que a aterosclerose é um processo inflamatório. A PCR é uma proteína inflamatória sintetizada no fígado, porém seu papel fisiopatológico não é totalmente conhecido. Não se sabe claramente se a PCR é somente um marcador inflamatório ou um importante fator no desenvolvimento da aterosclerose (HIGAKI, 2006).

2.5 CONCENTRAÇÕES DA PCR CIRCULANTE

Aproximadamente 90% dos indivíduos aparentemente saudáveis apresentam concentrações plasmáticas da PCR menores que 3mg/L e 99% da população apresentam concentrações menores que 10mg/L (PEPYS, 1981).

Em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de PCR apresentam-se em média 0,8mg/L, porém se elevam rápida e dramaticamente nas respostas às infecções bacterianas, traumas, necroses teciduais e nas várias formas de processos inflamatórios, podendo exceder 300mg/L em apenas 48 horas após um evento agudo (SHINE, DE BEER e PEPYS, 1981).

Os aumentos dos níveis de PCR são significativamente prolongados nos episódios com cursos complicados, quando comparados com desenvolvimento descomplicado (OLAISSON, HOGJEVIK e ALESTIG, 1997).

Aproximadamente 2.000 pacientes foram analisados com base em dados da Terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III – 1988-94). Em 95% da população norte-americana os valores da PCR encontravam-se em 9,5mg/L nos homens e 13,9mg/L nas mulheres, havendo uma variação entre idade e raça (WENER, DAUM e MCQUILLAN, 2000).

Para cálculos de risco, a PCR pode ser dividida em 3 níveis (≤ 1 mg/L; entre 1 e 3mg/L e ≥ 3 mg/L). Um adulto saudável com níveis de PCR no tercil superior apresenta um risco relativo duas vezes maior de desenvolver um evento coronariano agudo em comparação com aqueles indivíduos que apresentam PCR no tercil inferior (DANESH et al., 2000).

Cerca de dois terços da população norte-americana apresenta concentrações de PCR inferiores a 3mg/L e o terço restante apresenta níveis superiores (FORD et al., 2003).

RIFAI e RIDKER (2003) demonstraram que menos de 5% da população norte-americana apresentam valores da PCR menores que 10mg/L.

A população européia também foi avaliada por alguns autores (IMHOF; FROHLICH e LOEWEL, 2003). Foram examinados 13.527 pacientes entre homens e mulheres e os autores constataram que os valores da PCR nos pacientes com menos de 44 anos encontravam-se entre 0,6 e 1,1mg/L e nos pacientes acima de 45 anos os valores variaram entre 1,2 e 1,7mg/L. Os autores relataram também que

menos de 5% da população europeia apresentou valores maiores que 10mg/L da PCR.

Baseados nos dados da Associação Americana de Saúde (American Health Association – AHA), PEARSON et al. (2003) relataram que os valores plasmáticos da PCR menores que 1mg/L são considerados de baixo risco para o desenvolvimento das DACs e 50% da população se enquadra nesses valores. Os valores maiores que 3mg/L são considerados de alto risco e 15% da população está nessa categoria. Os 35% restantes se enquadram em valores médios de PCR plasmática.

Os níveis plasmáticos de PCR menores que 1mg/L, entre 1 e 3 mg/L e acima de 3mg/L correspondem, respectivamente, à baixo, moderado ou de alto risco cardiovascular (BACKES, HOWARD e MORIARTY, 2004).

Se for empregado o limite de 2mg/L, que é considerado por muitos autores como limiar de risco cardíaco, metade dos adultos vão estar na faixa de risco, isto é, superior aos 2mg/L. Pequena parte da população encontra-se com níveis de 10mg/L ou até superiores (WOLOSHIN e SCHWARTZ, 2005).

Assim, determinar um limite preciso entre os níveis “normais” e “anormais” da PCR torna-se muito difícil. Por motivos práticos, KUSHNER, RZEWNICKI e SAMOLS (2006) ainda relataram que seria razoável concluir que os níveis de PCR em torno de aproximadamente 3mg/L ou menores podem ser considerados inofensivos ou “normais”, enquanto que níveis acima de 10mg/L refletem estados inflamatórios clinicamente significantes. Valores intermediários podem, ainda, indicar a presença de uma variedade de estados inflamatórios de menor importância clínica, bem como fatores genéticos, sócio-econômicos, demográficos, ambientais, comportamentais, relacionados à dieta e a uma lista de outras condições físicas que podem provocar mínimos danos teciduais (MACY et al., 1997).

2.6 AS DROGAS E OS NÍVEIS DE PCR

As drogas conhecidas como estatinas (utilizadas para a redução do colesterol ruim, o LDL) reduzem os níveis de PCR independentemente de seus efeitos nos lipídeos (RIDKER et al., 1999).

Os efeitos da redução plasmática da PCR com o uso das estatinas não podem ser diretamente relacionados aos efeitos nos hepatócitos, efeitos antiinflamatórios nas placas ateromatosas ou em outros locais. Porém, os estudos de RIDKER et al. (2001) sugerem que as estatinas reduzem os riscos de futuros eventos cardiovasculares em pacientes com elevados valores de LDL-colesterol e PCR e naqueles com valores normais de LDL, mas com altos valores de PCR.

Muitas drogas incluindo as estatinas, fibratos (fármacos usados no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção da aterosclerose; reduzem o LDL, os triglicerídeos e aumentam o colesterol bom, o HDL), niacina (também conhecida como vitamina B₃, vitamina PP ou ácido nicotínico), tiazolidinedionas (drogas que diminuem os níveis glicêmicos), agentes antiplaquetários (aspirinas, por exemplo), além da perda de peso e exercícios reduzem os níveis de PCR (BACKES, HOWARD e MORIARTY, 2004).

Vários estudos demonstraram que as estatinas podem reduzir o risco cardiovascular por outros mecanismos, além dos efeitos na redução do colesterol, pois esses fármacos possuem efeitos pleiotrópicos que incluem a melhora da disfunção endotelial (aumento da liberação de óxido nítrico derivado do endotélio), efeitos antioxidantes diretos (inibindo a oxidação da LDL-C e VLDL-C) e indiretos, ação antiinflamatória (demonstrada pela redução da PCR e moléculas de adesão e pela inibição da proliferação de células do músculo liso na placa aterosclerótica) e efeitos imunomodulatórios (LIAO, 2005; DAVIGNON, 2004).

2.7 MÉTODOS DE DETECÇÃO DA PCR

Estudos epidemiológicos iniciais utilizaram o método ELISA para medida de PCR. Porém, devido à complexidade de sua realização, este método é primariamente usado para pesquisa, não sendo ideal para medidas clínicas de rotina (RIDKER et al., 1997).

As primeiras determinações de PCR eram realizadas por soroaglutinação em partículas de látex em lâmina, sendo o resultado expresso semi-quantitativamente em cruces (+/++++), a partir de uma interpretação subjetiva. Posteriormente, foi possível a determinação quantitativa da concentração sérica da PCR através de imunoturbidimetria e nefelometria, expressando-se os resultados em mg/dL ou mg/L. (SANTOS et al., 2003). Entretanto, esses métodos têm sensibilidade reduzida para detecção de baixos níveis de inflamação: a determinação da concentração sérica mínima é em torno de 3,1mg/L pelos dois métodos.

A nefelometria foi o primeiro método de alta sensibilidade a se tornar disponível para utilização clínica, sendo usado no maior estudo prospectivo (RIDKER et al., 2001) para avaliar o valor da medida de PCR como marcador de risco cardiovascular.

Segundo HAVERKATE et al. (1997), a sensibilidade da imunonefelometria é insuficiente em 30% dos casos. SANTOS et al. (2003) relataram que essa sensibilidade insuficiente chega a 40% em seus serviços laboratoriais.

A PCR é usualmente dosada nos laboratórios clínicos por imunonefelometria ou imunoturbidimetria, métodos reprodutíveis, capazes de medir a PCR com limites de detecção baixos. Muito embora este limite de detecção seja adequado para a tradicional utilização clínica da PCR monitorando uma infecção, torna-se inútil para prever risco coronariano em população aparentemente normal. A grande maioria dos estudos que examinaram a utilidade clínica para prever o futuro infarto do miocárdio tem usado o método de PCR ultra-sensível (MYERS e KIMBERLY, 2004).

As definições antigas de PCR “normal” não podem ser aplicadas aos resultados de PCR ultra-sensíveis para prever riscos cardiovasculares. Na

inflamação aguda, valores da PCR $\leq 10\text{mg/L}$ são considerados “normais”, porém, o correto é se considerarmos um valor $\leq 1\text{mg/L}$ para se ter um baixo risco às DACs. Como há um interesse muito grande em se avaliar a PCR como uma preditora das DACs, métodos ultra-sensíveis foram desenvolvidos para medir concentrações muito baixas da PCR. Esses métodos foram conhecidos como PCR ultra-sensíveis (PCR-us) ou PCR altamente sensíveis (PCR-as) e são capazes de medir concentrações de PCR de $0,1\text{ mg/L}$ (MYERS e KIMBERLY, 2004).

Atualmente, a imunonefelometria ultra-sensível é o método de escolha para determinação da concentração sérica da PCR. Diversos estudos prospectivos e casos-controles têm sido publicados com a utilização deste método (CORREIA et al., 2003; RIDKER et al., 1998; RIDKER et al., 1997).

As medidas de PCR pelo método turbidimétrico e pelo método nefelométrico ultra-sensíveis são compatíveis e detectam perfeitamente a PCR. CORREIA et al. (2003) avaliaram e correlacionaram o desempenho dos dois métodos em amostras plasmáticas obtidas no momento da admissão hospitalar de pacientes com angina instável ou infarto. As medidas de PCR pelo método turbidimétrico variaram de 0mg/dL a 15mg/dL , com mediana de $0,5\text{mg/dL}$, e pelo método nefelométrico de $0,03\text{mg/dL}$ a 22mg/dL , mediana de $0,47\text{mg/dL}$. Houve forte associação linear entre as medidas dos dois métodos.

Proposição

3 PROPOSIÇÃO

Os objetivos do presente estudo são:

- Comparar os níveis de proteína C-reativa através de métodos altamente sensíveis (PCR-as) entre os indivíduos portadores e os indivíduos não portadores de lesão periapical crônica;
 - Comparar os níveis de proteína C-reativa através de métodos altamente sensíveis (PCR-as) dos indivíduos portadores de lesão periapical crônica antes e após o tratamento do dente em questão;
 - Avaliar se existe uma resposta inflamatória de repercussão sistêmica na presença de lesões periapicais crônicas;
 - Determinar se o método da PCR-as por imunoturbidimetria pode ser utilizado para o diagnóstico das lesões periapicais crônicas e para o monitoramento do tratamento endodôntico destas lesões.
-

Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 AMOSTRAGEM

Foram selecionados 26 pacientes abaixo de 40 anos, em clínica privada, independente da raça ou gênero, os quais foram divididos em dois grupos experimentais, cada um com 13 pacientes.

4.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os grupos experimentais deste estudo foram constituídos da seguinte forma:

Grupo 1 ou controle – composto por 13 pacientes saudáveis sem nenhuma doença inflamatória detectada clinicamente no organismo. Os pacientes que integraram o Grupo 1 receberam números de 1 a 13 para sua identificação.

Grupo 2 – composto por 13 pacientes saudáveis e portadores de apenas um dente com lesão periapical crônica evidenciada radiograficamente e sem sintomatologia. Os pacientes que integraram o Grupo 2 receberam números de 14 a 26 para sua identificação.

4.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes, para serem incluídos no estudo, deveriam apresentar boas condições geral e bucal, incluindo ausência de doença periodontal. Todos os pacientes receberam informações sobre o estudo e firmaram com sua assinatura seu consentimento livre e esclarecido para participar (APÊNDICE A).

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru-FOB-USP pelo Processo nº 070/2008 (ANEXO A).

Através de uma anamnese completa, todos os dados dos pacientes foram obtidos e registrados (APÊNDICE B). Foram coletadas as informações: idade, gênero, raça, IMC (peso/altura^2), a presença ou ausência de obesidade, hipotireoidismo, menopausa, câncer, tuberculose, hemorragias, alergias, reumatismo infeccioso, distúrbios cardiovasculares e gastrintestinais, diabetes, vícios, estresse, depressão, bem como tabagismo, elitismo ou o uso de aspirinas, estrógeno, estatinas ou algum outro medicamento. Respostas afirmativas nos questionamentos poderiam, automaticamente, excluir o paciente do estudo.

Todos os pacientes receberam um exame clínico intrabucal onde foram registradas as condições de higiene bucal, sondagem periodontal, o número e o estado de conservação dos dentes presentes, a ocorrência de cáries e fraturas dentárias, bem como a utilização de próteses e/ou implantes dentários.

Os pacientes receberam também uma análise radiográfica através de radiografias periapicais da boca toda pela técnica do paralelismo com uso de posicionadores, para que fosse comprovada a ausência ou a presença de periapicopatias. Todas as observações encontradas após os exames clínico e radiográfico foram registradas em Odontogramas (APÊNDICE C) como, por exemplo, a presença de tratamento endodôntico prévio, dentes não irrompidos ou ectópicos, raízes ou dentes supranumerários, anodontias, dilacerações dentárias, lesões ósseas, entre outras. Dentes com histórias de traumatismos ou com restaurações profundas receberam um teste de sensibilidade com Endo Frost

(Wilcos - Coltène Whaledent) para detecção de possíveis dentes com necroses pulpaes sem evidências radiográficas de lesões periapicais crônicas.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS PACIENTES

Como critérios de exclusão foram incluídos:

- uso de medicamentos que pudessem alterar os níveis de PCR, como, por exemplo, as aspirinas, as estatinas e o estrógeno;
- etilistas ou fumantes;
- obesos ou com IMC acima de 30;
- mulheres na menopausa;
- quadros de depressão e/ou estresse;
- doenças inflamatórias crônicas detectadas clinicamente que pudessem interferir no estudo;
- não estar em jejum de 12 horas antes das coletas sanguíneas;
- pacientes acima de 40 anos de idade, por apresentarem maiores chances de doenças inflamatórias.

4.5 ANÁLISE DA PCR

Após selecionados e incluídos na pesquisa, todos os pacientes passaram por coletas de sangue, após jejum de 12 horas, para que fossem analisados os níveis

séricos de proteína C-reativa altamente sensível (PCR-as por imunoturbidimetria automatizada). As coletas de sangue foram realizadas por enfermeiros especializados da Clínica Imunológica, situada à Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 19-109, Bauru-SP. Assim, foram analisados os níveis de PCR de todos os pacientes.

Os pacientes do Grupo 2 passaram por duas coletas de sangue; a primeira foi realizada antes de qualquer tratamento do dente que apresentou-se com lesão periapical crônica e a segunda coleta foi realizada após 30 dias do tratamento específico para cada caso. Para que fosse padronizada a segunda coleta exatamente após 30 dias do tratamento realizado, esta foi realizada na clínica odontológica, imediatamente após o término do atendimento do paciente, por um enfermeiro especializado.

Pelo motivo exposto, o Grupo 2 foi nomeado de Grupo 2 A (com os valores da PCR dos pacientes antes dos tratamentos dentários) e Grupo 2 B (com os valores da PCR dos mesmos pacientes após os tratamentos dentários).

Assim, os valores da PCR dos pacientes do Grupo 1 foram comparados com os valores da PCR dos pacientes do Grupo 2 A. Foram comparados também os valores da PCR em cada paciente do Grupo 2, antes e após os tratamentos dentários dos dentes em questão (Grupo 2 A com Grupo 2 B).

Após a coleta do sangue, a análise foi processada, e, por precaução, foi guardado o material que sobrou por 30 dias, caso fosse necessário repetir o exame. O descarte foi realizado em recipiente adequado segundo boas práticas do laboratório e recolhido pela coleta especial para serviços de saúde de Bauru. Foi utilizada a coleta a vácuo, método mais moderno e seguro para o paciente e pessoal do laboratório.

Quando o exame da PCR apresentou-se acima dos considerados de alto risco às doenças cardiovasculares ($\geq 3\text{mg/L}$), outros exames foram solicitados a critério médico à esses pacientes, independente do grupo experimental ao qual se encontraram, incluindo-se hemogramas completos, rastreamento do colesterol total e de suas frações, bem como outros exames que julgou-se necessários a partir do quadro clínico médico realizado.

4.6 TRATAMENTOS DENTÁRIOS

Todos os pacientes que apresentaram lesões periapicais crônicas receberam os tratamentos específicos para cada caso, entre eles a necropulpectomia, a cirurgia parendodôntica e até mesmo a exodontia do elemento em questão.

O tratamento endodôntico de necropulpectomia foi realizado em 24 pacientes e consistiu em abertura coronária, neutralização química dos produtos tóxicos presentes nos canais radiculares com o uso de tricresol formalina por sete dias, preparo biomecânico com irrigação do canal radicular com solução concentrada de hipoclorito de sódio, desbridamento apical e colocação de curativo de demora a base de hidróxido de cálcio por um período de 30 dias. Após esse período, os canais radiculares foram obturados com cimento endodôntico e guta percha e restaurados da maneira mais indicada para cada dente.

A cirurgia parendodôntica foi realizada em apenas um paciente e consistiu em curetagem apical, apicectomia e obturação retrógrada. A exodontia também foi realizada em apenas um paciente.

Todos os dentes foram radiografados 30 dias após os tratamentos. Uma nova radiografia de preservação foi tomada 180 dias após os tratamentos para avaliação radiográfica da regressão das lesões periapicais crônicas. Todas as radiografias foram feitas com posicionadores para que houvesse uma padronização da técnica radiográfica.

As imagens radiográficas antes e após os tratamentos foram tratadas e editadas no programa ImageJ 1.41 (NIH - USA), onde foi possível selecionar as lesões periapicais crônicas e calcular sua área em milímetros quadrados (mm²) e comprimento em milímetros (mm) em dois ângulos diferentes. Foram padronizados os ângulos 0 (sentido horizontal) e 90 (sentido do longo eixo dentário). As medidas das lesões periapicais crônicas foram obtidas pelo mesmo examinador três vezes, obedecendo a mesma técnica, para concordância intra-examinador e optou-se pela medida intermediária das lesões antes e após os tratamentos.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O valor da PCR de cada paciente foi dosado para posterior análise estatística comparativa dos mesmos entre os grupos experimentais: Grupo 1 com Grupo 2 A e entre si: Grupo 2 A com Grupo 2 B.

Foi utilizada estatística descritiva para apresentar média ($\bar{x}$), mediana (MD) e desvio padrão (s) das dosagens das PCR do Grupo 1, Grupo 2 A e Grupo 2 B.

Para comparação entre os grupos, foi utilizada estatística indutiva. Para amostras independentes, na comparação do Grupo 1 com o Grupo 2 A, foi utilizado o teste t (t -*student*) confirmado através do teste de Mann-Whitney. Na comparação do Grupo 2 A com o Grupo 2 B, foi utilizado o teste t para amostras emparelhadas, confirmado através do teste de Wilcoxon. Para todas as análises, o valor de P foi considerado estatisticamente significativo quando menor do que 0,05.

Resultados

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os dados obtidos dos pacientes através da anamnese estão apresentados nos Quadros 1 e 2 a seguir.

Quadro 1 - Caracterização clínica dos pacientes do Grupo 1 ou controle.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Gênero	F	F	F	F	M	F	F	F	F	M	M	F	F
Idade	32	30	31	30	32	29	31	29	32	35	36	33	23
Raça	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
IMC	21	19	23	20	20	21	24	19	19	23	21	19	18
Obesidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiporitoidismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Menopausa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Câncer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tuberculose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemorragias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alergias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reumatismo infeccioso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Distúrbios cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Distúrbios gastrintestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diabetes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vícios	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tabagismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elitismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estresse/ depressão	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aspirinas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estatinas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estrógenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Outros medicamentos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IMC – índice de massa corporal; B – Branca; F- Feminino; M – Masculino; (-) – Ausente

Quadro 2 - Caracterização clínica dos pacientes do Grupo 2.

Paciente	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Gênero	F	F	M	M	F	F	M	F	M	F	F	F	F
Idade	27	38	30	37	40	40	37	34	32	40	32	40	40
Raça	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
IMC	23	22	28	25	25	28	28	20	23	27	21	27	20
Obesidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotireoidismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Menopausa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Câncer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tuberculose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemorragias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alergias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reumatismo infeccioso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Distúrbios cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Distúrbios gastrintestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diabetes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vícios	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tabagismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elitismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estresse/depressão	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aspirinas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estatinas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estrógenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Outros medicamentos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IMC – índice de massa corporal; B – Branca; F- Feminino; M – Masculino; (-) – Ausente

Pode-se observar nos quadros acima que dos 26 pacientes incluídos neste estudo, 19 eram do gênero feminino e 7 do gênero masculino; todos da raça branca, com idade entre 23 e 40 anos de idade, IMC entre 18 e 28 (não obesos) e negativos para todas as informações que poderiam influenciar o nível da PCR (hipotireoidismo, menopausa, câncer, tuberculose, hemorragias, alergias, reumatismo infeccioso, distúrbios cardiovasculares e gastrintestinais, diabetes, vícios, estresse, depressão, tabagismo, elitismo, uso de aspirinas, estrógeno, estatinas ou algum outro medicamento).

5.2 VALORES DA PCR

Os valores da PCR dos pacientes do Grupo 1 estão demonstrados na Tabela 1 a seguir, com média e mediana iguais a 1,4mg/L e desvio padrão de 0,89mg/L. O valor mínimo da PCR registrado no Grupo 1 foi de 0,2mg/L e o máximo foi de 3,2 mg/L, portanto, somente um paciente apresentou resultado superior ao considerado normal (3,0 mg/L).

Tabela 1 - Valores da PCR plasmática (mg/L) dos pacientes do Grupo 1.

Paciente / número	PCR (mg/L)
1	3,2
2	2,3
3	1,3
4	1,4
5	1,8
6	0,2
7	2,1
8	0,7
9	0,8
10	1,4
11	0,7
12	2,1
13	0,2
$\bar{x} = 1,4$; MD= 1,4; s=0,89	

Os valores da PCR dos pacientes do Grupo 2 estão demonstrados na Tabela 2. No Grupo 2 A, observou-se média igual a 2,4mg/L, mediana igual a 2,1mg/L e desvio padrão de 2,0mg/L. O valor mínimo da PCR registrado nesse grupo foi de 0,3mg/L e o máximo foi de 7,7 mg/L. No Grupo 2 B, observou-se média igual a 2,5mg/L, mediana igual a 1,1mg/L e desvio padrão de 2,6mg/L. O valor mínimo da PCR registrado nesse grupo foi de 0,2mg/L e o máximo foi de 7,7 mg/L. Pode-se observar que quatro pacientes do Grupo 2 A e três do Grupo 2B tiveram resultados superiores a 3 mg/L

Tabela 2 - Valores da PCR plasmática (mg/L) dos pacientes do Grupo 2, antes (A) e após (B) os tratamentos dentários.

Paciente/número	PCR (mg/L) Grupo 2 A	PCR (mg/L) Grupo 2 B
14	0,9	0,7
15	3,9	6,3
16	2,1	3,4
17	0,9	1,1
18	0,3	1,1
19	2,7	7,7
20	2,5	2,2
21	3,9	0,8
22	0,6	1,3
23	7,7	6,3
24	3,9	0,7
25	1,7	0,9
26	0,8	0,2
$\bar{x}$	2,4	2,5
MD	2,1	1,1
S	2,0	2,6

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA COMPARATIVA ENTRE OS GRUPOS

Os valores da PCR dos pacientes do Grupo 1 e do Grupo 2 A estão demonstrados na Tabela 3. Comparando-se os dois grupos, pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre eles, pois o valor de P foi > que 0,05 (0,1012 com o teste *t* para amostras independentes e 0,1585 com o teste Mann Whitney). Sendo assim, os valores da PCR dos pacientes saudáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significantes dos valores da PCR dos pacientes com lesão periapical crônica antes dos tratamentos dos mesmos.

Tabela 3 - Valores da PCR plasmática (mg/L) dos pacientes do Grupo 1 e dos pacientes do Grupo 2 A (antes dos tratamentos dentários).

PCR (mg/L) Grupo 1	PCR (mg/L) Grupo 2 A
3,2	0,9
2,3	3,9
1,3	2,1
1,4	0,9
1,8	0,3
0,2	2,7
2,1	2,5
0,7	3,9
0,8	0,6
1,4	7,7
0,7	3,9
2,1	1,7
0,2	0,8

Teste *t* P = 0,1012; Teste de Mann Whitney P = 0,1585

O aspecto visual dos dados contidos na Tabela 3 pode ser observado na Figura 1 a seguir.

Figura 1 – Valores da PCR plasmática (mg/L) segundo grupo experimental.

Os valores da PCR dos pacientes do Grupo 2, antes e após os tratamentos dentários, estão demonstrados na Tabela 4. Comparando-se os dois grupos, pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre eles, pois o valor de P foi $>$ que 0,05 (0,9203 com o teste t para amostras emparelhadas e 0,94427 com o teste Wilcoxon). Sendo assim, os valores da PCR dos pacientes com lesão periapical crônica não apresentaram diferenças estatisticamente significantes antes e após os tratamentos dentários.

Tabela 4 - Valores da PCR plasmática (mg/L) dos pacientes do Grupo 2, antes (A) e após (B) os tratamentos dentários.

Paciente/número	PCR (mg/L) Grupo 2 A	PCR (mg/L) Grupo 2 B
14	0,9	0,7
15	3,9	6,3
16	2,1	3,4
17	0,9	1,1
18	0,3	1,1
19	2,7	7,7
20	2,5	2,2
21	3,9	0,8
22	0,6	1,3
23	7,7	6,3
24	3,9	0,7
25	1,7	0,9
26	0,8	0,2
Teste t $P = 0,9203$; Teste Wilcoxon $P = 0,94427$		

O aspecto visual dos dados contidos na Tabela 4 pode ser observado na Figura 2 a seguir.

Figura 2 – Valores da PCR plasmática (mg/L) segundo grupo experimental.

5.4 ANÁLISE RADIOGRÁFICA DOS DENTES COM LESÃO PERIAPICAL CRÔNICA ANTES E APÓS OS TRATAMENTOS DENTÁRIOS

Após concluídos todos os tratamentos dos dentes com lesão periapical crônica, foi aguardado um período de 150 dias para a tomada de novas radiografias de preservação dos casos. Assim, todos os dentes foram radiografados no momento do primeiro atendimento, 30 dias após o primeiro atendimento (no momento da obturação dos canais radiculares no caso dos dentes que receberam a necropulpectomia) e 180 dias após o primeiro atendimento. A Tabela 5 apresenta as medidas das áreas (mm^2) das lesões periapicais crônicas, antes e após os tratamentos dentários. A Tabela 6 apresenta as medidas do comprimento (mm) das lesões periapicais crônicas nos ângulos 0 (sentido horizontal) e 90 (sentido do longo eixo dentário) antes e após os tratamentos dentários. Pode-se constatar que todos os tratamentos foram bem sucedidos pela regressão numérica das lesões periapicais crônicas, tanto em relação à área como também ao comprimento das lesões nos dois ângulos observados e medidos pelo programa ImageJ 1.41. Em 10 dos 13 pacientes observou-se uma regressão total da periapicopatia, representada nas tabelas pelo número 0.

Tabela 5 – Medida da área (mm²) das lesões periapicais crônicas dos pacientes do Grupo 2 antes e após os tratamentos dentários.

Paciente	Área da lesão antes do tratamento (mm ²)	Área da lesão após o tratamento (mm ²)
14	796,2	457,6
15	424,1	0
16	445,5	0
17	93,4	15,9
18	146,6	0
19	647,4	0
20	305	0
21	273,5	0
22	126,2	0
23	1053,4	297,8
24	67,3	0
25	206,9	0
26	331,7	0

Tabela 6 – Medida dos comprimentos (mm) das lesões periapicais crônicas dos pacientes do Grupo 2 antes e após os tratamentos dentários.

Paciente	Comprimento da lesão no ângulo 0 antes do tratamento	Comprimento da lesão no ângulo 0 após o tratamento	Comprimento da lesão no ângulo 90 antes do tratamento	Comprimento da lesão no ângulo 90 após o tratamento
14	36	33,2	37,5	19,2
15	24,6	0	19,7	0
16	13	0	11,4	0
17	6,9	0	96	24
18	120	3,8	15,6	5,6
19	25,2	0	30	0
20	17,9	0	9,3	0
21	16,7	0	12,5	0
22	9,7	0	9,5	0
23	44,2	26	21,7	11,5
24	9,9	0	7,8	0
25	19	0	7,9	0
26	23,2	0	13,9	0

As radiografias dos pacientes do Grupo 2, bem como as imagens obtidas através do programa ImageJ 1.41, estão apresentadas nas Figuras 3 a 15.

Figura 3 - Aspectos radiográficos do dente 36 referente ao paciente 14. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação dos canais radiculares; C e D - medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes (C) e após (D) o tratamento endodôntico.

Figura 4 - Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 15. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.

Figura 5 - Aspectos radiográficos do dente 36 referente ao paciente 16. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação dos canais radiculares; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.

Figura 6 - Aspectos radiográficos do dente 25 referente ao paciente 17. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C e D - medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes (C) e após (D) o tratamento endodôntico.

Figura 7 - Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 18. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.

Figura 8 - Aspectos radiográficos do dente 21 referente ao paciente 19. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a cirurgia parendodôntica; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento.

Figura 9 - Aspectos radiográficos do dente 21 referente ao paciente 20. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.

Figura 10 - Aspectos radiográficos do dente 11 referente ao paciente 21. A – no momento da obturação do canal radicular; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.

Figura 11 - Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 22. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.

Figura 12 - Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 23. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C e D - medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes (C) e após (D) o tratamento endodôntico.

Figura 13 - Aspectos radiográficos do dente 38 referente ao paciente 24. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a exodontia e a colocação de implante osseointegrado na região; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes da exodontia.

Figura 14 - Aspectos radiográficos do dente 36 referente ao paciente 25. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação dos canais radiculares; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.

Figura 15 - Aspectos radiográficos do dente 22 referente ao paciente 26. A – no momento do primeiro atendimento; B – 180 dias após a obturação do canal radicular; C – medida do comprimento dos ângulos 90 (1) e 0 (2) e da área (3) da lesão periapical crônica antes do tratamento endodôntico.

Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 DA CONCEPÇÃO DO PRESENTE ESTUDO

Muitas doenças arteriais coronarianas estão associadas à doença periodontal inflamatória, aumentando os riscos de mortalidades, osteoporoses, diabetes melito, infecções pulmonares e até dos partos prematuros (MATTILA, PUSSINEN e PAJU, 2005; EBERSOLE e CAPPELLI, 2005; RENVERT, 2003; JANKET et al., 2003; KINANE e LOWE, 2000; MURRAY e SAUNDERS, 2000; LOESCHE, 2000; HARASZTHY et al., 2000; WU et al., 2000; ROSS, 1999; LOWE et al., 1998; MATTILA et al., 1995; MATTILA et al., 1989), mas muitos fatores de risco como: hipertensão arterial, diabetes, fumo, colesterol, idade e status sócio-econômico podem estar menos associados aos eventos agudos coronarianos que as doenças dentárias infecciosas (MEURMAN, SANZ e JANKET, 2004; MEURMAN, 1997).

Níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos têm sido observados em pacientes com doenças dentárias crônicas, como a doença periodontal inflamatória (SALZBERG et al., 2006; EBERSOLE e CAPPELLI, 2005; JOSHIPURA et al., 2004; GLURICH et al., 2002; NOAK et al., 2001; WU et al., 2000; EBERSOLE et al., 1997; DRURY et al., 1996). Algumas indagações surgiram durante a avaliação de alguns destes estudos associando ainda altos níveis sanguíneos das proteínas de fase aguda à indivíduos com lesões periapicais crônicas e abscessos dento-alveolares agudos (REN e MALMSTROM, 2007; MARTON e KISS, 1992; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967), pois tanto a doença periodontal inflamatória crônica como as doenças inflamatórias do periápice, são doenças bacterianas que ativam a produção localizada de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 e a IL-6 (BARKHORDAR, HAYASHI e HUSSAIN, 1999; KUO, LAMSTER e HASSELGREN, 1998; EULER et al., 1998; MILLER, DEMAYO e HUTTER, 1996; SHAPIRA et al., 1994). Ainda, há relatos de que o tratamento das doenças periapicais pela exodontia (REN e MALMSTROM, 2007; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967), apicectomia (MARTON e KISS, 1992) ou terapia

endodôntica convencional (KETTERING e TORABINEJAD, 1984) reduzem os níveis sanguíneos dos marcadores inflamatórios. As lesões periapicais crônicas podem ser tratadas eficazmente pela terapia endodôntica convencional e provavelmente o tratamento poderá reduzir ou eliminar a inflamação secundária associada aos riscos aumentados de desenvolver-se uma doença cardiovascular. Pelo fato de existirem poucos trabalhos a esse respeito, alguns questionamentos surgiram, como:

1. As lesões periapicais crônicas podem ativar a resposta inflamatória a ponto de gerar repercussões sistêmicas?
2. O método de determinação da PCR-as por imunoturbidimetria pode ser utilizado no diagnóstico das lesões periapicais crônicas?
3. O método de determinação da PCR-as por imunoturbidimetria pode ser utilizado para o monitoramento do tratamento endodôntico das lesões periapicais crônicas?
4. Há diferença estatisticamente significativa entre níveis de PCR dos indivíduos portadores e os indivíduos não portadores de lesão periapical crônica?
5. Há diferença estatisticamente significativa entre níveis de PCR dos indivíduos portadores de lesão periapical crônica antes e após o tratamento do dente em questão?

Devido ao limitado número de estudos que avaliaram a associação entre as doenças bucais de origem endodôntica e a resposta sistêmica à inflamação, foi aplicada a metodologia proposta para examinar se essa relação realmente existe e para responder os questionamentos acima.

6.2 DA METODOLOGIA ADOTADA

6.2.1 Casuística e seleção dos pacientes

A proposta deste estudo foi comparar os níveis plasmáticos da PCR entre pacientes saudáveis (controles) e pacientes com lesões periapicais crônicas. Ao decorrer do estudo, pode-se notar a grande dificuldade em incluir muitos pacientes nos grupos experimentais, pois os mesmos tinham que se enquadrar nos vários critérios clínicos mencionados.

Assim, foram avaliados somente os pacientes que se apresentaram em clínica privada para tratamento endodôntico de somente um dente com lesão periapical crônica. A clínica privada foi escolhida por motivo de seleção de um grupo de pacientes mais diferenciados, pois os mesmos não poderiam apresentar nenhum tipo de doença infecciosa ou inflamatória no organismo.

Foram selecionados então 15 pacientes controles e 15 pacientes com lesão periapical crônica, porém no decorrer do estudo, dois pacientes que estavam em tratamento endodôntico não compareceram na data marcada para a coleta sanguínea e foram removidos do estudo. Foram então avaliados 13 pacientes de cada grupo.

Os pacientes foram padronizados o mais criteriosamente possível para que os resultados fossem comparáveis e confiáveis. Essa padronização baseou-se nas orientações do Centro de Controle de Doenças da Associação Americana do Coração (CDC/AHA): os pacientes devem ser metabolicamente estáveis; todos os pacientes devem estar ou não em jejum; as concentrações da PCR devem apresentar-se somente em mg/L e em uma casa decimal; os valores acima de 10mg/L devem ser repetidos e, se persistirem, os pacientes devem ser avaliados quanto à infecções ou inflamações existentes no organismo (MYERS e KIMBERLY, 2004).

As orientações do CDC/AHA foram seguidas:

- todos os pacientes incluídos neste estudo foram criteriosamente avaliados clinicamente e preencheram os requisitos necessários para participarem da presente pesquisa;
- todos os pacientes fizeram os exames em jejum de 12 horas;
- as concentrações da PCR apresentam-se em mg/L e somente uma casa decimal foi utilizada nos resultados;
- não foram encontrados valores da PCR acima de 10mg/L, porém, outros exames foram solicitados a critério médico aos pacientes que apresentaram valores $\geq 3\text{mg/L}$, incluindo-se hemogramas completos, rastreamento do colesterol total e de suas frações, bem como outros exames que julgou-se necessários a partir do quadro clínico médico realizado.

Além das orientações do CDC/AHA para a padronização dos pacientes, outros fatores que poderiam alterar os resultados foram também excluídos. Sabemos que muitas condições físicas podem também estar associadas a altos níveis da PCR, como: câncer (HERRMANN et al., 1994; SAMMALKORPI, VALTONEN e MAURY, 1990), artrite reumatóide (VADAS et al., 1997; DEVLIN et al., 1997; LOOSE et al., 1993; NAGY, KASSAY e VELKEY, 1991); idade elevada (WOLOSHIN e SCHWARTZ, 2005; KRABBE, PEDERSEN e BRUUNSGAARD, 2004; HUTCHINSON et al., 2000; HOGARTH et al., 1997) estresse e depressão (SLAVKIN e BAUM, 2000; BERK et al., 1997), menopausa (CUSHMAN et al., 1999; RIDKER et al., 1998), obesidade (COUILLARD et al., 2005; FORD et al., 2003; DANESH et al., 1999), partos prematuros (PITIPHAT et al., 2005), diabetes melito e síndrome metabólica (CHEN et al., 2004; FESTA et al., 2002; FREEMAN et al., 2002; GRIMBLE, 2002; PRADHAN et al., 2001; FRÖHLICH et al., 2000; RIDKER et al., 1999). Desta forma, foi elaborado um questionário rigoroso para os pacientes e foram coletadas as seguintes informações: idade, gênero, raça, IMC, a presença ou ausência de obesidade, hipotireoidismo, menopausa, câncer, tuberculose, hemorragias, alergias, reumatismo infeccioso, distúrbios cardiovasculares e gastrintestinais, diabetes, vícios, estresse, depressão, bem como tabagismo, elitismo

ou o uso de aspirinas, estrógeno, estatinas ou algum outro medicamento. Respostas afirmativas nos questionamentos poderiam, automaticamente, excluir o paciente do estudo. Dos 13 pacientes do Grupo 1 (controle), 10 eram do gênero feminino, todos da raça branca, de 23 a 36 anos de idade (<40), com IMC entre 18 e 24 (não obesos), negativos para todas as informações que poderiam influenciar o nível da PCR. Dos 13 pacientes do Grupo 2, 9 eram do gênero feminino, todos da raça branca, de 27 a 40 anos de idade (≤ 40), com IMC entre 20 e 28 (não obesos), negativos para todas as informações que poderiam influenciar o nível da PCR.

6.2.2 Razões para analisar a PCR

A PCR tem sido considerada por muitos pesquisadores como um marcador sistêmico da inflamação, infecção e da lesão celular. Na busca por marcadores desses processos que possam servir como preditores do risco de doença aterosclerótica e cardiovascular, a PCR teve um papel de destaque. Representa um indicador extremamente sensível da inflamação, sendo sua presença um sinal muito significativo de processos patológicos. Estudos prospectivos demonstraram que a PCR é um fator de risco independente para infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em pessoas aparentemente saudáveis. Ainda, numerosos estudos demonstram uma relação entre as doenças inflamatórias, a resposta de fase aguda e a aterosclerose (RIDKER et al., 2001; HARASZTHY et al., 2000; KINANE e LOWE, 2000; KOENIG et al., 1999; ROSS, 1999; LOWE et al., 1998).

Pela facilidade de determinação da concentração sérica e melhor correlação clínico-epidemiológica até então, a PCR é um marcador inflamatório de especial interesse (KOENIG et al., 1999; LAGRANDE et al., 1997). Suas concentrações têm sido muito utilizadas para detectar doenças ocultas no organismo, bem como para monitorar a resposta ao tratamento de certos processos inflamatórios e infecciosos (PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003; PEPYS e BALTZ, 1983).

Muitos autores têm demonstrado níveis significativamente elevados de PCR em pacientes com periodontite (SALZBERG et al., 2006; JOSHIPURA et al., 2004; GLURICH et al., 2002; NOACK et al., 2001; WU et al., 2000; EBERSOLE et al., 1997).

A PCR não é um marcador específico da resposta de fase aguda. Muitos estímulos potenciais, incluindo infecções, condições inflamatórias e traumatismos, também podem ser responsabilizados pelo aumento discreto dos níveis da proteína (SLAVKIN e BAUM, 2000). A doença periodontal inflamatória crônica como as doenças inflamatórias do periápice, são doenças bacterianas que ativam a produção localizada de citocinas pró-inflamatórias (BARKHORDAR, HAYASHI e HUSSAIN, 1999; KUO, LAMSTER e HASSELGREN, 1998; EULER et al., 1998; MILLER, DEMAYO e HUTTER, 1996; SHAPIRA et al., 1994). Assim, pode parecer correto associar as lesões periapicais crônicas aos mesmos fatores relacionados à doença periodontal.

Foram encontrados somente dois trabalhos na literatura correlacionando as lesões periapicais crônicas à PCR. BOUCHER, HANRAHAN e KIHARA (1967) encontraram a proteína em 4 dos 13 pacientes (31%) portadores de lesões periapicais crônicas, porém o estudo data de 1967 e as técnicas utilizadas para a detecção da PCR eram semi-quantitativas, não podendo ser aplicadas e comparadas aos resultados de PCR ultra-sensíveis. BUTTKE et al. (2005) mostraram que a periodontite apical crônica não está associada aos níveis elevados de PCR, porém utilizaram um modelo animal (cães) para o estudo. Assim sendo, o presente estudo foi idealizado para avaliar se realmente existe alguma correlação entre os níveis elevados de PCR e as lesões periapicais crônicas em humanos. Além disso, a PCR foi eleita também pois sabemos que a concentração sérica das proteínas inflamatórias aumenta rapidamente durante a infecção, podendo chegar de 2 a 100 vezes maior que o normal e permanecer elevada durante todo o processo infeccioso. Além de elevar-se rapidamente após o estímulo inflamatório (4 a 6 horas), na ausência de estímulo crônico normaliza-se em 3 a 4 dias (EBERSOLE e CAPPELLI, 2005). Deste modo, poderíamos monitorar o tratamento endodôntico através de exames sanguíneos analisando a PCR antes e após o tratamento dentário, e esse processo levaria poucos dias, o que não acontece na prática clínica,

onde temos que esperar as lesões periapicais crônicas regredirem radiograficamente meses após o tratamento concluído.

6.2.3 Método de detecção da PCR

Métodos com alta sensibilidade são utilizados para este propósito, pois são capazes de medir concentrações de PCR de 0,1 mg/L (MYERS e KIMBERLY, 2004).

A PCR é usualmente dosada nos laboratórios clínicos por imunonefelometria ou imunoturbidimetria, métodos reprodutíveis, capazes de medir a PCR com limites de detecção baixos. O método nefelométrico foi validado para este objetivo e tornou-se comercialmente disponível. A utilização de turbidimetria para medir baixos graus de inflamação faz a medida de PCR facilmente disponível e facilita sua utilização como preditor de risco, considerando que nem sempre tem-se um nefelômetro disponível. Apesar de os valores dos dois métodos não serem idênticos, os valores de PCR obtidas pelo método turbidimétrico possuem forte associação linear com o método nefelométrico e perfeita concordância na detecção da proteína (CORREIA et al., 2003).

O método de imunoturbidimetria foi escolhido por ser facilmente aplicável, apresentar excelente desempenho operacional e permitir a avaliação de um grande número de amostras em curto intervalo de tempo.

6.3 DOS RESULTADOS

No presente estudo, foi coletado o sangue de pacientes com lesão periapical crônica sem sintomatologia e foi avaliado o valor da PCR de cada um dos pacientes, antes e após os tratamentos dentários. Não foi possível observar diferenças

estatisticamente significantes entre os valores da PCR dos pacientes antes e após os tratamentos nem mesmo quando comparou-se os pacientes com lesão periapical crônica com os pacientes controles, que apresentaram-se totalmente saudáveis, sem nenhuma inflamação ou infecção detectadas clinicamente. Alguns estudos em humanos encontraram valores elevados de PCR e outros marcadores inflamatórios em pacientes com lesões periapicais crônicas e abscessos dentoalveolares agudos (REN e MALMSTROM, 2007; MARTON e KISS, 1992; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; TORABINEJAD et al., 1983; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967). Entretanto, em alguns desses estudos, as lesões periapicais foram classificadas em crônicas ou agudas, dependendo dos sintomas apresentados pelos pacientes tais como: febre, dor ou tumefação (REN e MALMSTROM, 2007; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; TORABINEJAD et al., 1983; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967). Os valores dos marcadores inflamatórios parecem estar mais elevados nos pacientes com abscessos periapicais agudos com sintomatologia que nos pacientes com lesões periapicais crônicas sem sintomatologia (REN e MALMSTROM, 2007; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; TORABINEJAD et al., 1983; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967).

Assim, há fortes evidências de que tanto em humanos quanto em cães, a periodontite apical crônica não gera uma resposta inflamatória de fase aguda. BUTTKE et al. (2005) utilizaram cães para determinar se as lesões periapicais crônicas desenvolveriam uma resposta inflamatória de caráter sistêmico. Somente um dos 10 cães com lesão periapical crônica apresentou níveis de PCR aumentados e isso ocorreu provavelmente pelo trauma sofrido em uma das patas dois dias antes da coleta sanguínea. REN e MALMSTROM (2007) determinaram os valores da PCR sanguínea em 30 pacientes emergenciais apresentando abscesso dentoalveolar agudo, abscesso periodontal agudo e osteíte alveolar no momento do atendimento emergencial e após uma semana do tratamento emergencial realizado. Os tratamentos visaram remover a dor e controlar a infecção. Muitos pacientes apresentavam dores e tumefações extraorais, indicando processos inflamatórios agudos. Os autores encontraram valores elevados da PCR principalmente nos pacientes com abscessos dentoalveolares agudos. A PCR foi avaliada novamente uma semana após o atendimento emergencial, quando os pacientes não apresentavam mais sintomatologia e houve uma redução dos seus valores.

Normalmente, os pacientes que encontram-se com abscesso dentoalveolar agudo estão debilitados pela dor e mal estar provocados pela periapicopatia. Esse quadro, provavelmente, gera outras condições clínicas, como, por exemplo, o estresse, podendo, assim, elevar os valores da PCR, mas talvez por uma associação de fatores e não somente pela presença da periapicopatia.

As lesões periapicais crônicas normalmente apresentam-se limitadas à um dente em particular circundando seus tecidos apicais, diferentemente da doença periodontal, a qual é caracterizada por perda de inserção do ligamento periodontal e destruição óssea. A doença periodontal inflamatória crônica resulta em bacteremias e estimula a produção de marcadores inflamatórios como IL-1 e IL-6 (BARKHORDAR, HAYASHI e HUSSAIN, 1999; KUO, LAMSTER e HASSELGREN, 1998; EULER et al., 1998; MILLER, DEMAYO e HUTTER, 1996; SHAPIRA et al., 1994), que provavelmente estimulam o fígado a produzir a PCR outras proteínas de fase aguda. Portanto, parece provável que a infecção periodontal é um fator de risco significativo para a doença cardiovascular, ligada através da bacteremia e de mediadores inflamatórios, e possivelmente de fatores imunológicos (BECK, SLADE e OFFENBACHER, 2005). Apesar de serem observados níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes com doenças periapicais, como as lesões periapicais crônicas e os abscessos dentoalveolares agudos (REN e MALMSTROM, 2007; MARTON e KISS, 1992; KETTERING e TORABINEJAD, 1984; BOUCHER JR, HANRAHAN e KIHARA, 1967), não parece correto correlacionar os valores elevados de PCR à essas doenças e sim aos sintomas e quadros clínicos encontrados nos pacientes no momento das coletas sanguíneas.

Os valores da PCR dos pacientes deste estudo variaram entre 0,2 e 7,7mg/L. A média encontrada foi de 1,4mg/L nos pacientes do Grupo 1; 2,4mg/L nos pacientes do Grupo 2 antes dos tratamentos dos dentes com lesão periapical crônica e 2,5mg/L nos pacientes do Grupo 2 após os tratamentos dos dentes em questão. A média encontrada nos três grupos encontra-se entre 1 e 3mg/L, valores considerados de médio risco cardiovascular (KUSHNER, RZEWNICKI e SAMOLS, 2006; BACKES, HOWARD e MORIARTY, 2004; PEARSON et al. 2003; DANESH et al., 2000).

Ao avaliarmos o Grupo 1, pudemos notar que 5 dos 13 pacientes apresentaram valores da PCR menores que 1mg/L (0,2; 0,7; 0,8; 0,7 e 0,2mg/L); 4 pacientes apresentaram valores menores que 2mg/L (1,3; 1,4; 1,8 e 1,4mg/L); 3 pacientes apresentaram valores menores que 3mg/L (2,3; 2,1 e 2,1mg/L) e apenas um dos 13 pacientes apresentou um valor maior que 3mg/L, porém esse último valor foi de 3,2mg/L.

Ao avaliarmos o Grupo 2, pudemos observar que, mesmo apresentando dentes com lesões periapicais crônicas, 5 dos 13 pacientes também apresentaram valores da PCR menores que 1mg/L (0,9; 0,9; 0,3; 0,6 e 0,8mg/L); um paciente apresentou valores menor que 2mg/L (1,7mg/L); 3 pacientes apresentaram valores menores que 3mg/L (2,1; 2,7 e 2,5mg/L) e 4 pacientes apresentaram valores maiores que 3mg/L (3,9; 3,9; 7,7 e 3,9mg/L).

Ainda ao avaliarmos o Grupo 2, após os tratamentos dentários, 6 dos 13 pacientes apresentaram valores maiores da PCR dos valores apresentados antes dos tratamentos (3,9 X 6,3mg/L; 2,1 X 3,4mg/L; 0,9 X 1,1mg/L; 0,3 X 1,1mg/L; 2,7 X 7,7mg/L e 0,6 X 1,3mg/L). Como todos os dentes com lesão periapical crônica tiveram sucesso clínico e radiográfico, esses valores aumentados da PCR após os tratamentos provavelmente se deva à algum outro fator subclínico desencadeante. Por outro lado após os tratamentos dentários, 7 dos 13 pacientes apresentaram valores reduzidos da PCR (0,9 X 0,7mg/L; 2,5 X 2,2mg/L; 3,9 X 0,8mg/L; 7,7 X 6,3mg/L; 3,9 X 0,7mg/L; 1,7 e 0,9mg/L e 0,8 X 0,2mg/L), porém não podemos correlacionar essa redução da proteína à ausência de lesão periapical crônica, devido à não significância estatística das diferenças dos resultados entre os grupos.

Poderíamos tentar relacionar os maiores valores de PCR encontrados ao tamanho da área da lesão periapical crônica presente no dente relacionado à este paciente. Na Tabela 7 podemos observar os valores da PCR dos 13 pacientes do Grupo 2 e o tamanho da área da lesão periapical crônica medido no programa ImageJ 1.41 antes e após os tratamentos dentários. Porém, avaliando a Tabela 7, pode-se notar claramente que essa relação não existe. Antes do tratamento dentário, o paciente representado pelo número 23 apresentou a maior área de lesão periapical crônica (1053,4 mm²) e o maior valor de PCR (7,7mg/L), porém, após o tratamento, observou-se uma regressão da lesão periapical em mais de 50% (297,8

mm²) e a PCR continuou apresentando valores altos (6,3mg/L). Da mesma forma, após o tratamento dentário, o paciente representado pelo número 19 apresentou a maior concentração de PCR (7,7mg/L) e a área da lesão periapical crônica foi 0, representando uma regressão total da periapicopatia.

Tabela 7 – Valores da PCR(mg/L) e da área (mm²) das lesões periapicais crônicas antes e após os tratamentos dos pacientes do Grupo 2.

Paciente	PCR (mg/L) Grupo 2 A	Área (mm ²) da lesão antes do tratamento	PCR (mg/L) Grupo 2 B	Área (mm ²) da lesão após o tratamento
14	0,9	796,2	0,7	457,6
15	3,9	424,1	6,3	0
16	2,1	445,5	3,4	0
17	0,9	93,4	1,1	15,9
18	0,3	146,6	1,1	0
19	2,7	647,4	7,7	0
20	2,5	305	2,2	0
21	3,9	273,5	0,8	0
22	0,6	126,2	1,3	0
23	7,7	1053,4	6,3	297,8
24	3,9	67,3	0,7	0
25	1,7	206,9	0,9	0
26	0,8	331,7	0,2	0

A PCR não é um marcador específico da resposta de fase aguda. Muitos estímulos potenciais, incluindo infecções, condições inflamatórias e traumatismos, também podem ser responsabilizados pelo aumento discreto dos níveis da proteína (SLADE et al., 2000). Embora os níveis elevados de PCR têm sido relacionados com algum processo inflamatório, a presença de células em estresse, mais que o próprio processo inflamatório, é geralmente um estímulo para a produção da PCR. Por motivos práticos, parece razoável que os valores da PCR até 3mg/L sejam considerados “normais” ou “inofensivos”, enquanto que valores acima de 10mg/L refletem estados inflamatórios significantes. Valores intermediários podem ainda

indicar a presença de uma variedade de estados inflamatórios menos significantes clinicamente, bem como fatores genéticos, sócio-econômicos, demográficos, ambientais, comportamentais, relacionados à dieta e a uma lista de outras condições físicas que podem provocar mínimos danos teciduais mesmo que, clinicamente, não seja observada nenhuma resposta inflamatória (KUSHNER, RZEWNICKI e SAMOLS, 2006; MACY et al., 1997).

Os pacientes foram padronizados o mais criteriosamente possível para que os resultados fossem comparáveis e confiáveis, porém, indivíduos homogêneos aos nossos olhos, mesmo tratados sob as mesmas condições, não fornecerão dados homogêneos. Esta variação exprime a capacidade de variação individual e sempre existirá, independentemente do número de indivíduos utilizados. A diversificação genética é o principal fator responsável pela instabilidade de alguns resultados encontrados quando se utiliza seres humanos numa pesquisa. Ainda, não é possível manter sob controle as condições experimentais de meio, já que usualmente os pacientes estão em seu próprio domicílio e sob condições a ele inerentes.

Conclusão

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos através da metodologia proposta, conclui-se que:

- Não há diferenças estatisticamente significantes entre os níveis de proteína C-reativa dos indivíduos portadores e não portadores de lesão periapical crônica;
 - Não há diferenças estatisticamente significantes entre os níveis de proteína C-reativa dos indivíduos portadores de lesão periapical crônica antes e após os tratamentos dentários específicos para cada caso;
 - As lesões periapicais crônicas não são capazes de induzir uma resposta inflamatória de repercussão sistêmica;
 - O método da PCR-as por imunoturbidimetria não deve ser utilizado no diagnóstico das lesões periapicais crônicas e nem mesmo para o monitoramento do tratamento endodôntico destas lesões.
-

Referências

REFERÊNCIAS

- Backes JM, Howard PA, Moriarty PM. Role of c-reactive protein in cardiovascular disease. *Ann Pharmacother*. 2004;38(1):110-8. Review.
- Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumatol*. 1999;15(1):26 –7.
- Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Doenças bucal e cardiovascular e inflamação sistêmica. In: Beck JD, Slade G, Offenbacher S. *Periodontologia* 2000. São Paulo: Editora Santos; 2005. p.110-20.
- Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). *Am J Cardiol*. 1996;15;78(2):142-7.
- Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr*. 1995;154(2):138-44.
- Berger D, Bolke E, Seidelmann M, Beger HG. Time-scale of interleukin-6, myeloid related proteins (MRP), C reactive protein (CRP), and endotoxin plasma levels during the postoperative acute phase reaction. *Shock*. 1997;7(6):422-6.
- Berk M, Wadee AA, Kuschke RH, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res*. 1997;43(5):529-34.
- Boucher NH Jr, Hanrahan JJ, Kihara FY. Occurrence of C-reactive protein in oral disease. *J Dent Res*. 1967;46(3):624.
- Buttke TM, Shipper G, Delano EO, Trope M. C-reactive protein and serum amyloid A in a canine model of chronic apical periodontitis. *J Endod*. 2005;31(10):728-32.
- Chen J, Wildman RP, Hamm LL, Muntner P, Reynolds K, Whelton PK, et al. Association between inflammation and insulin resistance in U.S. nondiabetic adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2960-5.
-

Correia LC, Lima JC, Gerstenblith G, Magalhães LP, Moreira A, Barbosa O Jr, Dumet J, Passos LC, D'Oliveira Júnior A, Esteves JP. Correlação entre medidas de proteína C-reativa pelos métodos de nefelometria e turbidimetria em pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(2):129-32.

Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6454-9.

Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation.* 1999;100(7):717-22.

Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20(13):954-9.

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby p, et al. Low-grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000;321(7255):199-204.

Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III39-43. Review.

Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod Dent Traumatol.* 1994;10(2):57-65.

Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, et al. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol.* 1997;24(1):9-13.

Drury TF, Winn DM, Snowden CB, Kingman A, Kleinman DV, Lewis B. An overview of the oral health component of the 1988-1991 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III-Phase 1). *J Dent Res.* 1996;75 Spec No:620-30.

Du Clos TW. C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein. *J Immunol.* 1989;143(8):2553-9.

Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 1997;107(2):347-52.

Ebersole JL; Cappelli D. Reagentes de fase aguda nas doenças infecciosas e inflamatórias. In: Ebersole JL; Cappelli D. Periodontologia 2000. São Paulo: Editora Santos; 2005. p.19-49.

Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. JAMA. 1987;257(17):2318-24. Review.

Euler GJ, Miller GA, Hutter JW, D'Alesandro MM. Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. J Endod. 1998;24(7):480-4.

Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes. 2002;51(4):1131-7.

Ford ES, Giles WH, Myers GL, Mannino DM. Population distribution of high-sensitivity C-reactive protein among US men: findings from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. Clin Chem. 2003;49(4):686-90.

Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. Diabetes Care. 1999;22(12):1971-7.

Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes. 2002;51(5):1596-600.

Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. Diabetes Care. 2000;23(12):1835-9.

Gabay C, Kushner I. Mechanism of disease: acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999; 340(6): 448 -54.

Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. J Exp Med. 2000;192(9):1353-64.

Glurich I, Grossi S, Albini B, Ho A, Shah R, Zeid M, et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. Clin Diagn Lab Immunol. 2002;9(2):425-32.

Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(5):551-9. Review.

Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 2000;71(10):1554-1560.

Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int*. 1995;45(9):635-41.

Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. 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*. 1997;349(9050):462-6.

Herrmann JL, Blanchard H, Brunengo P, Lagrange PH. TNF alpha, IL-1 beta and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein (CRP) kinetic values. *Infection*. 1994;22(5):309-15.

Higaki J. Arteriosclerosis and C-reactive protein gene. *Hypertens Res*. 2006;29(5):299.

Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB. Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing*. 1997;26(2):153-8.

Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem*. 2000;46(7):934-8.

Ikata J, Wakatsuki T, Oishi Y, Oki T, Ito S. Leukocyte counts and concentrations of soluble adhesion molecules as predictors of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2000;11(6):445-9.

Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999;24;100(8):793-8.

Imhof A, Frohlich M, Loewel H, et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem*. 2003;49(4):669-72.

Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Path.* 2003; 95(5):559-69.

Joshiyura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res.* 2004;83(2): 151-155.

Kalmovarin N, Friedrichs WE, O'Brien HV, Linehan LA, Bowman BH, Yang F. Extrahepatic expression of plasma protein genes during inflammation. *Inflammation.* 1991;15(5):369-79.

Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA.* 1992;4;267(9):1253-6.

Kettering JD, Torabinejad M. Concentrations of immune complexes, IgG, IgM, IgE, and C3 in patients with acute apical abscesses. *J Endod.* 1984;10(9):417-21.

Kinane DF, Lowe GDO. Como a doença periodontal pode contribuir para a cardiovascular. In: Kinane DF, Lowe GDO. *Periodontologia 2000*, São Paulo: Editora Santos; 2005. p.121-26

Knee TS, Osband MS, Carpinito GA, Seder RE, Nordin A, Oh SK. Acute phase reactants and suppressive E-receptor factor in various groups of patients receiving autolympocyte therapy. *Cancer Detect Prev.* 1991;15(3):189-97.

Koenig W, Sund M, Fröhlich M, 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.* 1999;99(2):237-42.

Koj, A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1317(2):84-94.

Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004;39(5):687-99. Review.

Kuo ML, Lamster IB, Hasselgren G. Host mediators in endodontic exudates. I. Indicators of inflammation and humoral immunity. *J Endod.* 1998;24(9):598–603.

Kushner I, Rakita I, Kaplan MH. Studies of acute phase protein, II: localization Cx-protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J Clin Invest.* 1963;42:286-92.

Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med.* 2006;119(2):166.e17-28. Review.

Lagrand WK, Niessen JWM, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation.* 1997;95(1):97-103.

Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor- more than an epiphenomenon? *Circulation.* 1999;100(1):96-102.

Liao JK. Effects of statins on 3 hmg coa reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2005;96(5A):24F-33F.

Liuzzo G, Baisucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuzzi AG, et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1696-703.

Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331(7):417-24.

Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuzzi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation.* 1996;94(10):2373-80.

Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation.* 1998;98(22):2370-6.

Loesche WJ. Periodontal disease: link to cardiovascular disease. *Compend Contin Educ Dent.* 2000;21(6):463-6, 468-470 passim; quiz 484. Review.

Loose LD, Sipe JD, Kirby DS, Kraska AR, Weiner ES, Shanahan WR, et al. Reduction of acute-phase proteins with tenidap sodium, a cytokine-modulating anti-rheumatic drug. *Br J Rheumatol.* 1993;32(3):19-25.

Lowe GD, Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, Thomas HF, Elwood PC. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of

major ischaemic heart disease in the Caerphilly Study. *Thromb Haemost.* 1998;79(1):129-33.

Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem.* 1997;43(1):52-8.

Marton IJ, Kiss C. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. *Int Endod J.* 1992;25 (5):229 –33.

Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 1989;298(6678):779-781.

Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. *J Periodontol.* 2005;76(11):2085-8. Review.

Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary arter disease. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(3):588-592.

Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(6):403-13. Review.

Meurman JH. Dental infections and general health. *Quintessence Int.* 1997;28(12):807-11. Review.

Miller GA, DeMayo T, Hutter JW. Production of interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue. *J Endod.* 1996;22(7):346-51.

Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology.* 1999;42(1-3):23-30. Review.

Murray CA, Saunders WP. Root canal treatment and general health: a review of the literature. *Int Endod J.* 2000;33(1):1–18.

Myers G, Kimberly M. C-reactive protein. Progress toward standardizing measurement for cardiovascular disease risk (Clinical Lab. News, October 2004).

Nagy K, Kassay L, Velkey L. Measurement of the inflammatory activity by the help of serum acute-phase proteins in juvenile chronic arthritis. *Acta Univ Carol Med.* 1991;37(1-2):41-5.

Newman HN. Focal infection revisited. *J West Soc Periodontol. Periodontal Abstr.* 1993;41(3):73-7. Review.

Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardi E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol.* 2001;72(9):1221-7.

Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med.* 1997;157(8):885-92.

Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(4):277-90. Review.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511.

Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983;34:141-212. Review.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12. Review.

Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol.* 1985;27:83-111. Review.

Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet.* 1981;21;1(8221):653-7.

Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2005;162(11):1108-13.

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327-34.

Proctor ME, Turner DW, Kaminski EJ, Osetek EM, Heuer MA. Determination and relationship of C-reactive protein in human dental pulps and in serum. *J Endod*. 1991;17(6):265-70.

Ren YF, Malmstrom HS. Rapid quantitative determination of C-reactive protein at chair side in dental emergency patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(1):49-55.

Renvert S. Destructive periodontal disease in relation to diabetes mellitus, cardiovascular diseases, osteoporosis and respiratory diseases. *Oral Health Prev Dent*. 2003;1 Suppl 1:341-57; Discussion 358-9. Review.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973-9.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97(5):425-8.

Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 1999;100(7):713-6.

Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1959-65.

Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100(3):230-5.

Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J*. 1998;19(1):1-3.

Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem*. 2003;49(4):666-669.

Romano M, Pomilio M, Vigneri S, Falco A, Chiesa PL, Chiarelli F, Davi G. Endothelial perturbation in children and adolescents with type 1 diabetes: association with markers of the inflammatory reaction. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1674-8.

Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;138(5 Pt 2):S419-20. Review.

Rutger Persson G, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S. Chronic periodontitis, a significant relationship whit acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2108-2115.

Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA. C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2006;77(6):933-9.

Sammalkorpi KT, Valtonen VV, Maury CP. Lipoproteins and acute phase response during acute infection. Interrelationships between C-reactive protein and serum amyloid-A protein and lipoproteins. *Ann Med*. 1990;22(6):397-401.

Santos WB, Mesquita ET, Vieira RM, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína C-reativa e doença cardiovascular. As bases da evidência científica. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(4):452-6

Sattar N, Scott HR, McMillan DC, Talwar D, O'Reilly DS, Fell GS. Acute-phase reactants and plasma trace element concentrations in non-small cell lung cancer patients and controls. *Nutr Cancer*. 1997;28(3):308-12.

Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta*. 1981;117(1):13-23.

Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*. 2000;79(1):49-57.

Slavkin HC, Baum BJ. Relationship of dental and oral pathology to systemic illness. *JAMA*. 2000;284(10):1215-7.

Sluzewska A, Sobieska M, Rybakowski JK. Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology*. 1997;35(3):123-7.

Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*. 1994;15(2):81-8. Review.

Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1995;122(5):335-41.

Torabinejad M, Theofilopoulos AN, Ketering JD, Backlund LK. Quantitation of circulating immune complexes, immunoglobulins G and M, and C3 complement component in patients with large periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983;55(2):186-90.

Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1997;96(12):4204-10.

Trautwein C, Boker K, Manns MP. Hepatocyte and immune system: acute phase reaction as a contribution to early defence mechanisms. *Gut*. 1994;35(9):1163-6. Review.

Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K, Takahashi M, Nishinaga M, Nago N, Shimada K. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1996;131(5):857-60.

Vadas P, Grouix B, Stefanski E, Wloch M, Pruzanski W, Schroeder J, Gauldie J. Coordinate expression of group II phospholipase A₂ and the acute-phase proteins haptoglobin (HP) and α_1 -anti-chymotrypsin (ACH) by HepG2 cells. *Clin Exp Immunol*. 1997;108(1):175-180.

van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Marrink J, Westra J, de Jong HJ. CRP measurements in rheumatic disorders. In: Peeters H. *Protides of the biological fluids*. New York: Pergamon Press;1986;130(31):1391-5.

Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1351-7.

Volanakis JE, Wirtz KWA. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. *Nature* 1979;281:155-157.

Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci.*1982;389:235–50. Review.

Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol.* 2000;27(10):2351-9.

Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1611-3.

Wood WG, Ludemann J, Mitusch R, Heinrich J, Maass R, Frick U. Evaluation of a sensitive immunoluminometric assay for the determination of C-reactive protein (CRP) in serum and plasma and the establishment of reference ranges for different groups of subjects. *Clin Lab.* 2000;46(3-4):131-40.

World Health Organization technical report series 894: "obesity: preventing and managing the global epidemic.". Geneva: World Health Organization, 2000.

Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol.* 2000;151(3):273-82.

Ylöstalo PV, Jarvelin M-R, Laitinen J, Knuuttila MLE. Gingivitis, dental caries and tooth loss: risk factors for cardiovascular diseases or indicators of elevated health risks. *J Clin Periodontol.* 2006;33(2):92-101.

Ylöstalo PV, Järvelin M-R, Laitinen J, Knuuttila MLE. Self-reported gingivitis and tooth loss poorly predict C-reactive protein levels: a study among Finnish young adults. *J Clin Periodontol.* 2008;35(2):114-9.

Apêndices

APÊNDICE A – Modelo de termo de consentimento livre e esclarecido elaborado para este trabalho de pesquisa.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o (a) Sr. (a)

_____,
portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** concordando em participar da pesquisa proposta.

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica ou Art. 29º do Código de Ética do Fonoaudiólogo).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de _____.

Paciente

Roberta Esberard Brosco
Pesquisador Responsável

APÊNDICE B – Modelo de formulário utilizado para a coleta de dados clínicos relativos aos pacientes desta pesquisa.

Ficha de Anamnese

1. Identificação do Paciente:

DADOS PESSOAIS

Nome:.....

End. Residencial:.....nº.....

Bairro:.....CEP:.....

Cidade:.....Estado:.....

Telefone(s) para contato:().....

Data de Nascimento:/...../..... Idade.....

Peso:.....Altura:.....

Índice massa corporal:.....

Gênero: Raça:

2. Questionário:

Este prontuário é estritamente confidencial, devendo ser respondido com honestidade. Sinta-se a vontade para questionar em caso de possíveis dúvidas. Responda às questões abaixo, marcando a resposta com um X:

01	No momento está em tratamento médico?	()	Sim	()	Não
02	Está tomando alguma medicação no momento?	()	Sim	()	Não
03	Tem ou teve alguma doença como hepatite, sífilis,...	()	Sim	()	Não
04	Você é hemofílico?	()	Sim	()	Não
05	Às vezes, sente o coração bater muito rapidamente?	()	Sim	()	Não
06	Sofre de alguma doença no coração?	()	Sim	()	Não
07	Sente falta de ar com frequência?	()	Sim	()	Não
08	Costuma ter os pé ou pernas inchados?	()	Sim	()	Não
09	Tem ou teve Hemorragia?	()	Sim	()	Não
10	Alguma vez escarrou sangue?	()	Sim	()	Não
11	Você é diabético (a)?	()	Sim	()	Não
12	Costuma sentir muita sede?	()	Sim	()	Não
13	Quando se fere, as feridas demoram a cicatrizar?	()	Sim	()	Não
14	Sangra muito quando se fere ou extrai um dente?	()	Sim	()	Não
15	Tem algum tipo de alergia?	()	Sim	()	Não
16	Alguma vez precisou de transfusão de sangue?	()	Sim	()	Não
17	Você está na menopausa?	()	Sim	()	Não
18	Você está grávida?	()	Sim	()	Não
19	Toma anticoncepcional?	()	Sim	()	Não
20	Toma c/ frequência aspirinas, estatinas, estrógeno?	()	Sim	()	Não
21	Tem ou teve Tuberculose?	()	Sim	()	Não
22	Tem tosse persistente com frequência?	()	Sim	()	Não
23	Tem ou teve Câncer?	()	Sim	()	Não
24	Você tem Hipotireoidismo?	()	Sim	()	Não
25	Tem distúrbios gastrintestinais (úlceras, gastrite)?	()	Sim	()	Não
26	É fumante?	()	Sim	()	Não
27	Consome bebidas alcoólicas com frequência?	()	Sim	()	Não
28	Tem depressão ou estresse alto?	()	Sim	()	Não
29	Tem reumatismo infeccioso?	()	Sim	()	Não

Tem ou já teve algum outro problema de saúde não mencionado neste questionário? Qual?

.....

Declaro que os dados, inclusive cadastrais, por mim mencionados são verdadeiros.
Comprometo-me a informar qualquer alteração no meu quadro de saúde atual.

_____, ____ de _____ de _____

Assinatura do (a) paciente

APÊNDICE C – Modelo de Odontograma utilizado para coleta de informações encontradas após avaliação intrabucal dos pacientes.

Odontograma:

Esta seção será preenchida de acordo com as condições odontológicas com que o (a) paciente se apresentou, sendo que serão descritas: - a presença e ausência de dentes - as patologias existentes, os trabalhos presentes, bem como as faces envolvidas, o material utilizado e a situação atual dos mesmos, bem como outras situações encontradas que a cirurgiã-dentista julgar necessário relatar.

18-.....
 17-.....
 16-.....
 15-.....
 14-.....
 13-.....
 12-.....
 11-.....
 21-.....
 22-.....
 23-.....
 24-.....
 25-.....
 26-.....
 27-.....
 28-.....

38-.....
 37-.....
 36-.....
 35-.....
 34-.....
 33-.....
 32-.....
 31-.....
 41-.....
 42-.....
 43-.....
 44-.....
 45-.....
 46-.....
 47-.....
 48-.....

Anexos

ANEXO A – Folha de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru - FOB-USP.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comitê de Ética em Pesquisa (14)3235-8356
e-mail: mferrari@fob.usp.br

Processo nº 070/2008

Bauru, 1 de julho de 2008.

Senhor Professor,

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado **"Análise comparativa dos níveis de proteína C-reativa altamente sensível entre indivíduos portadores e não portadores de lesão periapical crônica."**, de autoria de Roberta Esberard Brosco, que será desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de 25 de junho de 2008, o parecer do relator, **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes.

Informamos que após o envio do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final, que será utilizado para publicação do trabalho.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ana Capelozza", with a long horizontal stroke extending to the right.

Profª Drª Ana Lúcia Alvares Capelozza
Vice-Coordenadora, em exercício

Prof. Dr. Alberto Consolaro
Docente do Departamento de Estomatologia