INFLUÊNCIA DA TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA SOBRE O PERFIL HEMATOLÓGICO E LIPÍDICO DE PACIENTES COM PERIODONTITE CRÔNICA

Josy D' Antony Kym Vasconcelos Sousa Santos OLIVEIRA^{1*}; Maria Rosa Félix de Souza Gomide GUIMARÃES¹; Lourielson Silva CAVALCANTE¹; Luciano Ângelo Tavares CINTRA²; Cristiane Cantiga da SILVA²; Gustav GUIMARÃES¹

1 Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, Brasil

2 Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" – UNESP, Araçatuba, Brasil

*Autor Correspondente: josyantony2014@gmail.com

Recebido em: 13 de fevereiro de 2020 - Aceito em: 11 de julho de 2020

RESUMO: A doença periodontal crônica vem sendo associada à fatores sistêmicos. Estudos relacionaram que certos distúrbios e condições sistêmicas também alteram os tecidos e a fisiologia do hospedeiro, prejudicando a integridade das barreiras do hospedeiro e a defesa deste contra a infecção periodontal, tendo relação potencial com várias condições sistêmicas. A avaliação dos parâmetros hematológicos e lipídicos dos pacientes com periodontite crônica generalizada se baseia no princípio de que esta infecção se caracteriza por desencadear uma resposta inflamatória sistêmica nos pacientes capaz de alterar esses parâmetros. O objetivo deste artigo foi o de avaliar a influência da periodontite crônica sobre o perfil hematológico e lipídico dos indivíduos acometidos por esta doença. Materiais e métodos: foram selecionados artigos nas bases de dados da PubMed, Lilacs e Scielo, publicados no período de 2001 a 2019, utilizando as palavras-chaves: "periodontite crônica", "hemograma", "hiperlipidemia", "anemia" e "obesidade". Resultados: foram encontrados 16 artigos, dos quais 71% demonstraram relação entre periodontite e perfil hematológico e 78% corroboraram com a associação da doença e o perfil lipídico. Conclusão: a presença da doença periodontal foi consistente com um padrão de alteração dos parâmetros sanguíneos e lipídicos, ressaltando a importância do tratamento periodontal não cirúrgico para controle da inflamação crônica produzida por esta afecção bucal.

PALAVRAS-CHAVE: Periodontite Crônica. Hemograma. Hiperlipidemia. Anemia. Obesidade.

INTRODUÇÃO

A periodontite crônica é a forma mais prevalente da doença periodontal, sendo resultante da interação de microrganismos periodontopatogênicos presentes no biofilme dentário com a resposta inflamatória desencadeada pelo hospedeiro. Afeta os tecidos de sustentação e suporte dos dentes, causando perda óssea e de inserção (HUTTER et al., 2001). Esta infecção bucal vem sendo associada a fatores sistêmicos há muito tempo, dentre eles: doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidade e anemia. (MALHOTRA et al., 2012)

A avaliação do perfil hematológico e lipídico dos pacientes com periodontite crônica se baseia no princípio de que esta patologia se caracteriza por desencadear uma resposta inflamatória sistêmica nos pacientes, por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias. O sangue, neste âmbito, possui

seus componentes celulares e moleculares modificados pela periodontite. (ERBESOLE; CAPPELLI, 2001)

A associação inversa do comprometimento da doença periodontal sobre o perfil sistêmico ainda é pouco estudada. Contudo a avaliação dos parâmetros hematológicos e lipídicos após a terapia periodontal têm ressaltado a significância desta nos níveis sanguíneos, podendo causar anemia de doença crônica e hiperlipidemia. (ARGAWAL; KUMAR; GUJJARI, 2008)

A anemia de doença crônica (ADC) é uma doença sindrômica caracterizada pela diminuição de ferro sérico e/ou capacidade de ligação deste, mesmo na presença do nível normal de ferro no organismo. Seu desenvolvimento ocorre, normalmente, em pacientes que possuem doenças infecciosas crônicas, inflamatórias e neoplásicas. A patogênese está associada há três mecanismos: diminuição da sobrevivência das hemácias, resposta medular inadequada frente

à anemia e distúrbios no metabolismo do ferro. (WEISS; GOODNOUGH, 2005)

Estes mecanismos estão intimamente ligados aos mediadores químicos produzidos durante uma inflamação: a diminuição da sobrevivência das hemácias ocorre pela atividade exacerbada do sistema mononuclear fagocitário. O Segundo, acontece pela ativação de macrófagos e liberação de mediadores químicos pró-inflamatórios enquanto o distúrbio no metabolismo do ferro está associado ao aumento da Interleucina-1 (IL-1) que produz uma enzima denominada Lactoferrina, que tem maior afinidade pelo ferro em pH mais baixos, sendo facilmente englobada pelos macrófagos, o que dificulta a eritropoiese. (CANÇADO; CHIATTONE, 2002)

A hiperlipidemia é caracterizada por um distúrbio no metabolismo dos lipídios, seja pelo aumento do nível de triglicerídeos (TG), do colesterol total (COL) e da lipoproteína de baixa intensidade (LDL) ou da diminuição da lipoproteína de alta intensidade (HDL). Tais alterações representam risco ao desenvolvimento de aterosclerose e outras doenças cardiovasculares. (CURY et al., 2016) A associação entre a periodontite e a dislipidemia é justificada por esta levar à uma alteração na expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), enquanto o aumento dos níveis lipídicos promovem inflamação crônica, com a liberação de IL-6, que pode favorecer o desenvolvimento deste distúrbio metabólico. (ESTANILAU et al., 2012)

O biofilme contém a microbiota periodontopatogênica que é considerada principal agente etiológico da periodontite. A sua mineralização forma o cálculo que desempenha papel secundário na instalação da doença, pois propicia maior aderência de biofilme em sua superfície devido irregularidade superficial. O tratamento periodontal não cirúrgico consiste na remoção mecânica do biofilme e cálculo supra e subgingival por meio da raspagem e alisamento radicular. Visando restabelecer a estrutura periodontal e tornar a superfície radicular lisa para dificultar a aderência

bacteriana. Neste aspecto, inclui-se a importância da efetividade da remoção mecânica do biofilme sobre os parâmetros hematológicos e lipídicos. (PORTO, 2004; BARROS et al., 2014)

Assim, o objetivo deste artigo foi o de avaliar o efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre o perfil hematológico e lipídico dos indivíduos com periodontite crônica.

A DOENÇA PERIODONTAL E SUA INFLUÊNCIA SOBRE O PERFIL HEMATOLÓGICO

Hutter et al. (2001) avaliaram pacientes portadores de periodontite crônica moderada e severa comparados com pacientes saudáveis para investigar sinais de comprometimento hematológico. Os autores selecionaram 152 pacientes, divididos em 3 grupos: um com periodontite severa, outro com a periodontite moderada e o terceiro composto por indivíduos com periodonto saudável. As amostras sanguíneas dos participantes demonstraram que o número de Eritrócitos (EC) e Hemoglobina (Hb) foram significativamente menores nos grupos afetados com periodontite. Com o estudo, os autores puderam concluir que a periodontite pode causar anemia, visto que produz uma eritropoiese deprimida como efeito sistêmico.

Bittencourt (2008) realizou um estudo avaliando a influência da terapia periodontal sobre o perfil hematológico e lipídico de pacientes com periodontite crônica generalizada. A autora considerou a linhagem vermelha e branca das células sanguíneas de 18 pacientes. A coleta de sangue foi realizada previamente ao tratamento e após o tratamento aos 30 e 90 dias. Após o tratamento periodontal os parâmetros clínicos melhoraram significativamente. Em relação ao perfil hematológico, verificou-se tendência ao aumento da linhagem vermelha, porém, sem diferença significativa. Quanto à linhagem das células brancas, notou-se diminuição significativa da porcentagem de bastonetes e monócitos. Concluiu-se que a terapia periodontal não cirúrgica exerce

influência sobre as células de defesa do hospedeiro, caracterizada pela sua diminuição significativa após o tratamento, provavelmente devido a diminuição das bactérias periodontopatogênicas após remoção mecânica.

Shobha, Kunaal e Shanmuga (2012) avaliaram os parâmetros hematológicos e bioquímicos entre indivíduos com periodontite e indivíduos do grupo controle. Participaram da pesquisa 140 pacientes que foram divididos em dois grupos: grupo controle (n=50) e grupo de estudo (n=90). O grupo de estudo foi dividido em: pacientes com periodontite leve (n=30), periodontite moderada (n=30) e periodontite severa (n=30). Foi observado que os parâmetros hematológicos e bioquímicos não apresentaram diferença significativa entre os grupos e intergrupos de estudo. Com exceção dos valores da taxa de sedimentação dos eritrócitos (ESR), que foi significativamente maior no grupo da periodontite leve do que no grupo controle. Diferente de Hutter et al. (2001), concluíram que os padrões hematológicos não foram afetados pela severidade da periodontite crônica.

Musalaiah, et al. (2014) com o objetivo de avaliar a eficácia da terapia periodontal não cirúrgica em pacientes com periodontite crônica e anêmicos, realizaram um estudo estimando os parâmetros hematológicos e os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP). Segundo os autores, a inflamação periodontal aumenta a produção das proteínas da fase aguda, incluindo a hs-CRP. Estas proteínas podem deprimir a produção de eritropoietina, ocasionando anemia no indivíduo. Participaram da pesquisa 30 pacientes nos quais foram realizados exames de sangue antes de iniciar o tratamento periodontal não-cirúrgico e após 6 meses de tratamento para avaliar a contagem de EC, Hb, HCT, ESR e índice de hs-CRP. Diante do exposto, puderam constatar que os valores de Hb foram baixos em pacientes com periodontite crônica, devido à presença da inflamação periodontal que diminui a eritropoiese. Após o tratamento, observou-se um aumento da Hb. A contagem

de EC, antes do tratamento, foi baixa, havendo aumento significativo após o tratamento. O valor médio da hs-CRP foi elevado no início do tratamento, tendo diminuição significativa ao final do tratamento. Reforçaram a hipótese de que a periodontite crônica pode provocar anemia devido a diminuição da eritropoiese e que a terapia periodontal pode melhorar o estado anêmico dos indivíduos e diminuir os níveis de proteínas da fase aguda, como a proteína C-reativa.

Rajashri, Abhay e Neha (2014) procuraram avaliar e comparar os diferentes parâmetros sanguíneos em pacientes saudáveis e com periodontite crônica severa. Para tanto, realizou-se um estudo incluindo 200 indivíduos, divididos em dois grupos. Foram avaliados a contagem de Hb, de EC, a contagem total de leucócitos (TLC) e a concentração média de hemoglobina corpuscular (CHCM). Após avaliação das referências sanguíneas puderam observar que: a contagem média de EC para o grupo controle foi de 4,32 milhões/mm³, enquanto que o valor para o grupo de teste foi 4,09 milhões/mm³. Semelhantemente, a porcentagem de CHCM era de 31,64% no grupo de controle e 31,12% no grupo de teste. A TLC aumentou consideravelmente no grupo da periodontite em comparação ao grupo controle. Em relação a linhagem de células brancas, a porcentagem de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos foi maior no grupo teste do que no grupo controle. A porcentagem de monócitos foi menor do que os valores de referência (2-10) nos dois grupos. Os autores concluíram que a periodontite, tal como outras condições crônicas, pode aumentar o risco à anemia, uma vez que o número de EC é menor nos indivíduos afetados. A leucocitose acentuada em pacientes com periodontite crônica ocorre devido estado inflamatório de longa duração, resultando no aumento de neutrófilos e linfócitos circulantes.

Nubesh et al. (2015) analisaram os níveis de glóbulos vermelhos para sinais de anemia em pacientes com periodontite crônica. Participaram do estudo 80 indivíduos que foram divididos em quatro grupos: O

grupo I (n=20) grupo controle. O grupo II (n=20) periodontite leve, o grupo III (n=20) periodontite moderada e o grupo IV (n=20) periodontite severa. Os autores observaram que o número de EC e de Hb foram significativamente mais baixos conforme aumentava o grau de severidade da doença. Resultados semelhantes foram encontrados com relação aos parâmetros de HCT e o volume corpuscular médio (VCM), que foram significativamente menores no grupo II, III e IV, quando comparados com o grupo I. Os valores médios de hemoglobina corpuscular média (MCH) e MCHC foram mais elevados no grupo I do que no grupo II, III e IV. Puderam concluir que infecções crônicas sistêmicas produzem um efeito direto sobre a saúde geral do indivíduo. A periodontite, como infecção crônica bucal, leva uma inflamação de baixo grau que pode alterar conforme a severidade da doença, o que diminui os parâmetros hematológicos e pode causar anemia.

Vinayak, Kaustubh e Abhishek (2015) realizaram uma avaliação comparativa

de marcadores inflamatórios clínicos, hematológicos e sistêmicos em fumantes e não fumantes portadores de periodontite crônica. Para o estudo, foram selecionados 90 pacientes, divididos em dois grupos: grupo A composto por pacientes portadores de periodontite crônica, mas não fumantes (n=45) e grupo B com pacientes portadores de periodontite crônica de moderada a severa e fumantes (n=45). Eles observaram que os parâmetros clínicos (IG de 2,29 nos fumantes e 2,09 em não-fumantes, já o IP foi de 2,18 nos fumantes e de 1,81 em não-fumantes) foram maiores nos fumantes. Em relação aos resultados hematológicos, o nível de IL-6 nos fumantes foi de 15,47 e nos não-fumantes de 5,38. Com os resultados, os autores concluíram que a doença periodontal crônica generalizada, como infecção de longa duração, resulta em maior depressão nos valores dos parâmetros hematológicos e que essa redução foi significativamente maior para os pacientes fumantes. Sendo, o tabagismo um fator que aumenta a severidade da doença periodontal.

Tabela 1. Resumo dos artigos selecionados sobre as possíveis alterações no perfil hematológico de indivíduos com periodontite.

<i>Autores e ano da publicação</i>	<i>Amostra</i>	<i>Materiais e métodos</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusão</i>
Hutter et al.,2001	Grupo Caso (n=110) Grupo Controle (n=42)	Amostra de sangue periférico para avaliar a linhagem de células vermelhas do sangue.	Taxas de EC e Hb 5,03.10 ¹² /L e 9,4mmol/L nos pacientes controle. Taxas de EC e Hb 4,9.10 ¹² /L e 9mmol/L no grupo com periodontite moderada. Taxas de EC e Hb 4,99 10 ¹² /L e 8,7mmol/L nos pacientes com periodontite severa	A periodontite pode causar anemia.
		Amostra de sangue periférico para	Fase de pré-tratamento: EC: 4,3milhões/mcl Hb: 12,7g/dl	Não foi estabelecido

Bittencourt 2008	18 pacientes	avaliar a linhagem de células vermelhas e brancas do sangue.	HCT:38,2% VHS:16,1 Após o tratamento: EC: 4,5milhões/mcl Hb: 13,2g/dl HCT:39,9% VHS:17	relação entre a periodontite e anemia.
Shobha, Kunaal e Shanmuga 2012	Grupo de Estudo (n=90) Grupo Controle (n=50)	Amostra de sangue periférico para avaliar a linhagem de células vermelhas do sangue e os níveis séricos de ferro e ferritina	GC: ERS: 17,8mm/h Ferro: 106 µg / dL Ferritina: 50,9 ng / mL GE: ERS: 23mm/h Ferro: 83,7 µg / dL Ferritina: 39,8 ng / mL	Não foi estabelecido relação entre a periodontite e anemia.
Musalaiah, et al., 2014	30 pacientes	Amostra de sangue periférico para avaliar a linhagem de células vermelhas do sangue e os níveis de hs-CRP antes de iniciar o tratamento periodontal e após 6 meses de tratamento	Antes de iniciar o tratamento: Hb: 11,93g/dL EC: 4,68×10x6µL Hs-CRP: 3,44mg/L Após o tratamento: Hb: 12,86g/dL EC: 4,88×10x6/MI Hs-CRP: 0.71mg/L	A periodontite pode causar anemia
Rajashri, Abhay e Neha 2014	Grupo Teste (n=100) Grupo Controle (n=100)	Amostra de sangue periférico para avaliar a linhagem de células vermelhas e brancas do sangue	GT: EC: 4,09 milhões/mm ³ CHCM: 31,12% TLC: 7.945mm ³ GC: EC: 4,32milhões/mm ³ CHCM: 31,64% TLC: 6.495mm ³	A periodontite pode causar anemia.
Nubesh et al., 2015	80 pacientes Dividido s em 4 grupos	Amostra de sangue periférico para avaliar a linhagem de células vermelhas do sangue	GI__GII EC: 5,2 milhões/mm ³ __ 5,1 milhões/mm ³ Hb: 15,2g% __ 14,5 g% HCT: 48,2% __ 43,5% VCM: 91fl para os dois. MCH: 30,1pg __ 29pg MCHC:	A periodontite pode causar anemia.

			32,7g/dl__32,2g/dl GIII__GIV EC: 4,8milhões/mm ³ __4,4 milhões/mm ³ Hb: 13,5g%__12g% HCT: 42,7%__38% VCM:88fl__85,1fl MCH:27,6pg__26,6pg MCHC:31,5g/dl__31, 8g/dl	
Vinayak, Kaustubh e Abhishek 2015	90 pacientes com periodon tite crônica Grupo A (não- fumantes) Grupo B (fumante s)	Amostra de sangue periférico para avaliar a linhagem de células vermelhas do sangue e os níveis de IL-6.	Valores Obtidos no GA: Hb:13,67g% HCT: 40,54% EC: 4,62milhões/mm IL-6: 5,38 pg/mL Valores obtidos no GB: Hb:11g% HCT: 35,4% EC:3,98 milhões/mm IL-6: 15,47 pg/mL	A periodontite pode causar anemia E o prognóstico é pior para fumantes.

Fonte: Tabela elaborada pelos autores

A DOENÇA PERIODONTAL E SUA INFLUÊNCIA SOBRE O PERFIL LIPÍDICO

Machado, Quirino e Nascimento (2005) mensuraram a relação da doença periodontal com o perfil lipídico, por meio do estudo de pacientes portadores de periodontite crônica generalizada (grupo teste) e pacientes com periodonto saudável (grupo controle). Participaram do estudo 60 indivíduos que tiveram amostras de sangue recolhidas para determinar os níveis de TG, COL, HDL e a LDL. Embora o grupo afetado pela periodontite apresentou valores relativamente maiores dos níveis de COL e TG no sangue, esses parâmetros não foram estatisticamente discrepantes para estabelecer uma relação entre a doença periodontal e a hiperlipidemia. Contudo, deve-se considerar o grande número de variáveis envolvidas, tais como: hábitos

alimentares e de atividades físicas, condição socioeconômica, estresse e fator ambiental que não foram avaliados nesse estudo.

Bittencourt (2008) selecionou 18 pacientes portadores de periodontite crônica generalizada para avaliar a influência da terapia periodontal não-cirúrgica sobre o perfil hematológico e lipídico. Com relação ao perfil lipídico, observou-se no lipidograma: COL, TG, HDL, Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e o LDL. Referenciou-se uma tendência ao aumento do COL. Contudo, vale salientar que algumas variantes para a hiperlipidemia não foram observadas neste estudo e que o tamanho da amostra não foi significativamente representativo, sendo necessário outros estudos para estabelecer a relação do perfil lipídico com a periodontite.

D'aiuto et al. (2008) em uma grande pesquisa populacional nos Estados Unidos, examinaram a possível relação da doença

periodontal com a síndrome metabólica. Caracterizada por apresentar três dos seguintes fatores: a circunferência da cintura (>102cm para homens e >88cm para mulheres), os níveis de TG alto (>150mg/dL), de HDL baixo (<40mg/dL para homens e <50 para mulheres), o quadro de hipertensão arterial (sistólica > 130mmHg e diastólica > 85mmHg) e diabetes (>110 mg/dL de insulina). Participaram do estudo 13.677 indivíduos. Foi associado a condição clínica de diagnóstico para periodontite com os fatores contribuintes para a síndrome metabólica já supracitados.

Este estudo foi considerado bem completo, pois utilizou-se análise estatística para ajustar algumas variáveis que poderiam causar confusão. Com os resultados, observou-se que a prevalência da doença periodontal associada à síndrome metabólica foi de 18% entre os participantes saudáveis, 34% entre os participantes com periodontite moderada e 37% entre aqueles que sofriam com periodontite severa. Também, houve maior prevalência de obesidade entre os pacientes que tinham doença periodontal. Já entre os pacientes com periodontite severa a probabilidade para a síndrome metabólica era 1,45 vezes maior do que em paciente saudáveis. No grupo de meia-idade (45 anos ou mais) a periodontite grave foi ligeiramente associada à síndrome metabólica (cerca de 2,31 vezes), tendo valores mais elevados entre os fumantes. Quanto à resistência à insulina, há uma associação positiva consistente para o diagnóstico de periodontite severa. Concluiu-se que a periodontite está associada à síndrome metabólica em indivíduos de meia-idade e que o tratamento periodontal (cirúrgico ou não cirúrgico) diminui os níveis cardiometabólicos da síndrome.

Fentoglu et al. (2012) selecionaram 80 pacientes para avaliar os níveis de citocinas pró-inflamatórias em pacientes hiperlipidêmicos após tratamento periodontal não cirúrgico, divididos em dois grupos: Grupo C (n=28) com pacientes sistemicamente saudáveis e com periodontite, Grupo HD (n=26) hiperlipidêmico com dieta sugerida e Grupo HS (n=26) hiperlipidêmicos

que faziam controle medicamentoso com Atorvastatina. Foram avaliados os níveis séricos de TNF α , IL-1, IL-6. As amostras de sangue venoso foram colhidas no início do tratamento e após 3 meses. Observou-se que os grupos HD e HS apresentaram valores de índice de massa corpórea (IMC) mais elevados em comparação ao grupo C. Estes grupos melhoraram significativamente os padrões clínicos. Para os grupos HD e HS, houve diminuições significativas nos níveis de IL-6, após 3 meses de terapia. Nos grupos hiperlipidêmicos, a diminuição de TNF α após 3 meses foi estatisticamente diferente. Com isso, os autores puderam concluir que a terapia periodontal pode causar efeito benéfico sobre o controle metabólico e inflamatório dos pacientes.

Nibali et al. (2015) realizaram um estudo pioneiro para avaliar a associação entre dislipidemia e o estresse oxidativo em pacientes com periodontite agressiva procurando relacioná-las a variáveis clínicas e genéticas da interleucina-6 (IL-6). Foram selecionados 12 pacientes e amostras de sangue retiradas no início do tratamento e após 71, 77, 100, 130 e 160 dias do tratamento. Foram avaliados os níveis circulantes de IL-6, o COL, HDL, subclasse da LDL e marcadores do estresse oxidativo (glutaciona e hidroperóxido lipídico). Observou-se que as lipoproteínas mais prevalentes foram as HDLs (38%), seguida pelas lipoproteínas de densidade intermediária (IDL 26%), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL 20%) e LDL (16%). As subclasses de LDL estiveram relacionadas com a menor LDL aterogênica. A gravidade da doença periodontal foi associada com níveis e tamanhos da LDL. Os haplótipos de IL-6 foram associados com colesterol total, triglicerídeos, HDL e as subclasses do LDL. Contudo, não se notou mudança consistente no perfil lipídico decorridos os três meses da terapia periodontal. Concluiu-se que a gravidade da doença periodontal e os haplótipos de IL-6 podem influenciar o perfil lipídico de pacientes acometidos pela periodontite agressiva.

Jaramillo et al. (2013) com o objetivo de investigar a associação entre doença periodontal e os níveis plasmáticos de COL e TG, selecionaram 677 pacientes divididos em 3 grupos: grupo I com periodontite avançada (n=192), grupo II com periodontite moderada (n=256) e grupo III com saúde periodontal (n=229). Eles levaram em consideração, para o grupo afetado pela doença periodontal, alguns fatores limitantes, dentre os quais: a condição sociodemográfica, cidade de procedência, parâmetros periodontais, hábitos como o tabagismo, presença de bactérias periodontopatogênicas e anticorpos séricos contra *Porphyromonas gingivalis* e *Agregatibacter actinomycetemcomitans*. Para análise do perfil lipídico foram colhidas amostras de sangue para avaliar o COL, HDL, LDL e TG. Observou-se que os fatores de risco (presença de anticorpos contra as bactérias periodontopatogênicas, glicemia elevada, tabagismo e índice de massa corpórea) contribuem para a hiperlipidemia dos pacientes afetados com periodontite. Os pacientes com periodontite apresentaram níveis mais baixos de HDL. Contudo, isto não está associado ao aumento inesperado dos níveis de LDL no sangue. Concluiu-se que a periodontite não tratada está associada a possíveis alterações no metabolismo lipídico. Além disso, há exposição sistêmica aos microrganismos periodontopatogênicos revelado pelo número de anticorpos encontrados. As alterações lipídicas seriam causadas, nesse âmbito, pela infecção que induz alterações aterogênicas nos perfis de lipoproteína, aumenta o catabolismo do HDL e pode reduzir seus níveis no sangue. Alguns patógenos (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *A. actinomycetemcomitans*) podem causar alterações no metabolismo lipídico, pois foram encontrados associados a diversos metabólitos lipídicos.

Cintra et al. (2013) selecionaram 80 ratos para avaliar se as doenças pulpares e periodontais aumentavam os níveis de TG. Estes, foram divididos em 8 grupos: Grupo I (ratos saudáveis), Grupo II (com infecção endodôntica), Grupo III (com doença

periodontal), Grupo IV (com infecção endodôntica e doença periodontal), Grupo V (diabéticos), Grupo VI (diabéticos com infecção endodôntica), Grupo VII (diabéticos com doença periodontal) e Grupo VIII (diabéticos com infecção endodôntica e doença periodontal). Foi avaliado o perfil lipídico de todos os grupos e observaram que os níveis de TG do grupo VIII foi maior do que nos demais grupos. Os grupos que tinham comprometimento sistêmico apresentavam índice maior na taxa de TG em relação ao grupo saudável e aos grupos não-diabéticos. Com os resultados supracitados, conclui-se que a infecção endodôntica e a periodontite estão associadas ao aumento dos níveis de TG e, portanto, afetam o perfil lipídico.

Fu et al. (2016) com o objetivo de avaliar se o tratamento periodontal em pacientes hiperlipidêmicos e com periodontite exercia alguma influência sobre os lipídeos plasmáticos e os níveis de citocinas pró-inflamatórias, selecionaram 109 pacientes, divididos em dois grupos com hiperlipidemia e periodontite: o grupo I (n=55) recebeu instrução de higiene oral e raspagem padrão, enquanto o grupo II (n=54) foi submetido a tratamento intensivo de remoção de biofilme e cálculo supra e subgingival, aplainamento radicular e utilização de clorexidina subgingival. Foram avaliados os parâmetros lipídicos após 2 e 6 meses, decorridos o início da terapia periodontal. Após o tratamento, os níveis de TG, TNF- α , 1 β e IL-6 foram significativamente menores no grupo II do que no I. Com isso, puderam inferir que o tratamento intensivo da periodontite melhora os níveis séricos de lipídeos e causa uma diminuição nos níveis das citocinas pró-inflamatórias em pacientes hiperlipidêmicos e com periodontite. Ressaltaram, também, a importância da terapia periodontal para o tratamento de pacientes hiperlipidêmicos.

Um estudo pioneiro, publicado recentemente avaliou o papel de uma adipocina, a Visfatina, como importante biomarcador na associação entre obesidade e doença periodontal. Cetiner et al. (2019), explicaram que o aumento de tecido adiposo no corpo induz a expressão de uma série de

mediadores inflamatórios e adipocinas que estão relacionadas com processos fisiológicos e patológicos. A Visfatina, neste âmbito, atua na inflamação induzindo o aumento de citocinas pró-inflamatórias, tais como: TNF- α , IL-1 β e IL-6. Participaram da pesquisa 50 pacientes, divididos em quatro grupos: obesos com periodontite crônica (O-CP), obesos sem periodontite crônica (O-Ctrl), não-obesos com periodontite crônica (nO-CP) e não-obesos

sem periodontite crônica (nO-Ctrl). Avaliou-se amostras do fluido crevicular gengival (GCF) antes de iniciar o tratamento periodontal e após 3 meses. Os níveis de colesterol total, HDL, LDL e TG foi semelhante entre os grupos. A taxa de Visfatina foi maior nos pacientes obesos com doença periodontal e houve diminuição destes níveis em todos os grupos após terapia periodontal.

Tabela 2. Resumo dos artigos selecionados sobre as possíveis alterações no perfil lipídico de indivíduos com periodontite

Autor e ano da publicação	Amostra	Materiais e métodos	Resultados	Conclusão
Machado, Quirino e Nascimento 2005	Grupo Teste (n=30) Grupo Controle (n=30)	Amostra de sangue periférico para avaliar os níveis de triglicerídeos e colesterol.	GC: TG: 117,5mg/dL LDL: 115,4mg/dL HDL: 46,6mg/dL COL: 186,1mg/dL GT: TG: 153,5 mg/dL LDL: 115 mg/dL HDL: 46,1 mg/dL COL: 192,1 mg/dL	Não foi estabelecido relação entre a periodontite e a hiperlipidemia
Bittencourt 2008	18 pacientes	Amostra de sangue periférico para avaliar os níveis de triglicerídeos e colesterol.	Fase de pré-tratamento: COL:220 mg/dL TG: 188,7 mg/dL HDL: 50,7 mg/dL VLDL: 37,7 mg/dL LDL: 131,6 mg/dL Após o tratamento: COL: 240 mg/dL TG: 168,3 mg/dL HDL:48,9 mg/dL VLDL: 37,4 mg/dL LDL: 154 mg/dL	Houve aumento na taxa de colesterol após tratamento periodontal não cirúrgico.
D' Aiuto et al.,2008	13.677 pacientes	Análise dos parâmetros lipídicos.	Prevalência da periodontite em pacientes com síndrome metabólica:18% em indivíduos sem periodontite ou com	A periodontite pode estar relacionada à síndrome

			quadro leve e 34% entre os pacientes com periodontite moderada e grave;	metabólica..
Fentoglu et al., 2012	Grupo C (n=28) Grupo HD (n=26) Grupo HS (n=26)	Análise dos parâmetros lipídicos e dos níveis de citocinas pró-inflamatórias: IL-6, IL-1 e TNF α	<p>Grupo C TRG:99mg/dL HDL:45mg/dL TNFα: 13,61pg/mL IL-6:1.02pg/mL</p> <p>Grupo HD TRG:154mg/dL HDL:43mg/dL TNFα:16,16pg/mL IL-6:1,02pg/mL</p> <p>Grupo HS TRG:157,5mg/dL HDL:46mg/dL TNFα:20,73pg/mL IL-6:0,14pg/mL</p>	A periodontite está associada ao quadro de hiperlipidemia.
Nibali et al., 2015	12 pacientes	Análise dos parâmetros lipídicos e dos níveis IL-6.	Níveis dos parâmetros de estresse oxidativo: HDL:38% IDL: 26% VLDL: 20% LDL:16%	O perfil lipídico e os haplótipos de IL-6 afetam pacientes com periodontite agressiva.
Jaramillo Et al., 2013	Grupo I (n=192) Grupo II (n=256) Grupo III (n=229)	Análise dos parâmetros lipídicos	Níveis mais altos de HDL e TG foram relacionados aos pacientes com periodontite. Obesidade e tabagismo foram associados ao aumento de HDL, HDL-35, LDL E TG.	A periodontite não tratada está relacionada a possíveis alterações no metabolismo dos lipídios.
Cintra Et al.; 2013	80 ratos divididos em 8 grupos	Análise dos parâmetros lipídicos	Os níveis de triglicérides de ratos diabéticos com doença pulpar e periodontal foram maiores do que em ratos saudáveis e não-diabéticos.	As doenças da polpa e do periodonto afetam o perfil lipídico.

Fu et al., 2016	Grupo I (n=55) Grupo II (n=54)	Análise dos parâmetros lipídicos e dos níveis de citocinas pró-inflamatórias: TNF α , IL-1 β e IL-6.	Resultados obtidos após 6 meses: Grupo I TG: 5,30mmol/L TRG: 2,13mmol/L HDL-C: 0.88mmol/L LDL-C:3,41mmol/L TNF α : 17,49pg/mL IL-1 β :2,19pg/mL IL-6: 1,87pg/mL Grupo II TG:5,27mmol/L TRG: 2.12mmol/L HDL-C: 1mmol/L LDL-C: 3,25mmol/L TNF α : 13,65pg/mL IL-1 β : 1,47pg/mL IL-6: 1,24pg/mL	O tratamento periodontal melhora os níveis séricos de lipídeos e diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias.
Cetiner et al., 2019	50 pacientes divididos em 4 grupos	Análise dos níveis de Visfatina e citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) do GCF	Níveis de visfatina dos diferentes grupos antes do tratamento: O-Ctrl:11,62 O-CP:21,53 NO-Ctrl:7,15 NO-CP: 10,65 Após 3 meses: O-Ctrl: 6,65 O-CP: 6,96 NO-Ctrl: 7,14 NO-CP: 7,43	Há associação entre obesidade e doença periodontal e os níveis de Visfatina e IL-6 podem ser usados como marcadores confiáveis de ambas.

Fonte: Tabela elaborada pelos autores

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão de literatura contou com a busca de artigos científicos que avaliaram a associação entre a doença periodontal e possíveis alterações sistêmicas vinculadas ao perfil hematológico e lipídico de indivíduos portadores da doença. Os artigos selecionados foram pesquisados nas

seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs e Scielo.

Para a pesquisa foram utilizados os seguintes indexadores “periodontite crônica”, “hemograma”, “hiperlipidemia”, “anemia” e “obesidade” com seus correspondentes em inglês: “chronic periodontitis”, “blood cells count”, “hyperlipidemias”, “anemia” e “obesity”.

Foram selecionados apenas artigos científicos que testaram a associação da doença periodontal com o perfil hematológico e lipídico através da coleta sanguínea e estudos que utilizaram a terapia periodontal não-cirúrgica como parâmetro para avaliar melhorias no perfil hematológico e lipídico dos indivíduos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ADC se desenvolve na presença de doenças inflamatórias crônicas. Assim, a periodontite crônica, caracterizada por gerar no indivíduo uma inflamação crônica em resposta aos microrganismos patogênicos, seria capaz de induzir a ADC. (FUCHS et al., 1991; MEANS; KRANTZ, 1992; WEISS; GOODNOUGH, 2005)

Os achados nos estudos de Hutter et al. (2001) e Nubesh et al. (2015) reforçam essa tese. Segundo eles, a inflamação crônica gerada pela liberação das endotoxinas bacterianas causa uma eritropoiese deprimida, com diminuição do número das hemácias. Hutter et al. (2001) encontraram valores significativamente menores nos grupos afetados pela periodontite em relação ao número de EC e de Hb, sendo que esses valores eram ainda menores quando comparados aos pacientes com periodontite crônica severa. Em confirmação, Nubesh et al. (2015) observaram que o número de EC e de Hb foram significativamente mais baixos conforme aumentava o grau de severidade da doença periodontal.

Contudo, os autores Shobha, Kunaal e Shanmuga (2012) ao avaliarem os parâmetros hematológicos de 90 indivíduos com periodontite crônica e comparar os resultados obtidos com 50 indivíduos saudáveis, concluíram que as amostras obtidas não apresentaram diferença significativa no número de EC e de Hb. O único parâmetro que obteve diferença significativa foi a taxa de ESR.

Em relação a linhagem branca do sangue, os autores Bittencourt (2008) e Rajashri, Abhay e Neha (2014), observaram que os pacientes com periodontite crônica

apresentaram leucocitose acentuada, com aumento do número de neutrófilos, monócitos e linfócitos. Após o tratamento periodontal não cirúrgico, Bittencourt (2008) constatou a diminuição significativa do número de bastões e de monócitos. Por outro lado Rajashri, Abhay e Neha (2014) encontraram maior número de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos no grupo afetado pela periodontite. Estes achados corroboram com o estudo de Christan et al. (2002) que avaliaram se a terapia periodontal não cirúrgica influenciaria as células brancas do sangue de indivíduos fumantes e não fumantes com periodontite agressiva. Após duas semanas de tratamento, os autores observaram diminuição significativa do número de leucócitos, sendo que o grupo de não fumantes apresentou melhor quadro clínico.

Musalaiah et al. (2014) realizaram tratamento periodontal não-cirúrgico em pacientes com periodontite crônica e anêmicos. Puderam observar que o aumento da hs-CRP deprimiam a produção dos EC e induziam à ADC. Reforçaram, também, a importância do tratamento periodontal na melhora do estado anêmico do indivíduo, pois, a remoção mecânica dos microrganismos periodontopatogênicos diminuiria a inflamação. Weiss (2002) explicou que existem alguns mecanismos que induzem a ADC, dentre eles o aumento de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-1, IL-6 e TNF- α , que limitam a disponibilidade de ferro na corrente sanguínea. Assim, a presença de marcadores inflamatórios ocasionado pela periodontite crônica podem favorecer o aparecimento de ADC.

Vynayak, Kaustubh e Abhisshek (2015) observaram os parâmetros hematológicos em indivíduos com periodontite crônica de moderada a severa, sem relacionar o tratamento periodontal não-cirúrgico com os resultados encontrados. Buscou-se avaliar a influência do tabagismo nos níveis sanguíneos, visto que é um fator de risco para o aumento da severidade da doença periodontal. Os resultados mostraram decréscimo na contagem de EC em ambos os grupos, sendo maior no de fumantes. Com

isso, puderam concluir que a doença periodontal crônica generalizada, como infecção de longa duração, resulta em maior depressão nos valores dos parâmetros hematológicos e que essa redução foi significativamente maior para os pacientes fumantes.

Em busca de elucidar a relação da doença periodontal com alterações sistêmicas e metabólicas, Machado, Quirino e Nascimento (2005) investigaram o possível aumento dos níveis séricos de lipídeos em pacientes com periodontite crônica generalizada e pacientes saudáveis. Os autores encontram taxas discretamente maiores de TG, COL e LDL no grupo teste. Contudo, os parâmetros estabelecidos não foram estatisticamente discrepantes para estabelecer uma relação positiva entre a doença periodontal e os níveis aumentado dos lipídeos.

Autores como Fu et al. (2016) e Bittencourt (2008) buscaram avaliar a eficácia do tratamento periodontal sobre os níveis de lipídeos plasmáticos. Fu et al. (2016) realizaram tratamento periodontal intensivo em pacientes hiperlipidêmicos (grupo II) em comparação com o grupo I igualmente hiperlipidêmicos, mas que não receberam o mesmo tratamento intensivo. Após 2 e 6 meses, puderam observar que os níveis de TG foram menores no grupo II e os parâmetros de HDL foram maiores. Constataram que o tratamento periodontal intensivo melhora os níveis de HDL e reduzem o valor de TG. Em contraposição, Bittencourt (2008) observou uma correlação negativa entre o tratamento periodontal e os níveis lipídicos, sendo que os pacientes apresentaram uma tendência ao aumento dos níveis de COL e LDL após raspagem periodontal. Estes achados divergem de todos os estudos anteriores.

D' Aiuto et al. (2008) também buscaram relacionar a doença periodontal com a síndrome metabólica e concluíram que pacientes com periodontite severa tinham probabilidade 1,45 vezes maior que indivíduos saudáveis e que essa relação praticamente dobrava (2,31 vezes) em indivíduos de meia-idade (45 anos ou mais).

Além de constatar que após tratamento periodontal ocorria uma diminuição dos níveis de COL e LDL e a taxa de TG não apresentava mudança significativa. Esses valores são semelhantes à pesquisa realizada por Oz et al. (2007). Semelhantemente, Jaramillo, et al. (2013) com uma amostra de 677 indivíduos, relacionaram que pacientes com periodontite apresentaram níveis mais baixos de HDL e concluíram que a periodontite não tratada está associada a alterações no metabolismo lipídico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão de literatura constatou que a maioria dos estudos demonstraram um aumento dos componentes celulares após a terapia periodontal não-cirúrgica, dentre eles os níveis séricos de Hb, EC e diminuição dos níveis de TG e do COL após tratamento periodontal.

É evidente, nesse âmbito, a relevância do tratamento periodontal para o controle de parâmetros sistêmicos. Assim, o tratamento não cirúrgico, realizado pela maioria dos cirurgiões dentistas generalistas ou não, para o controle da inflamação crônica produzida por esta infecção bucal, conduz ao menor risco do desenvolvimento de distúrbios sistêmicos, tais como a ADC e a dislipidemia.

CONTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DO AUTORES

Dr. Gustav GUIMARÃES: Contribuição: Trabalho de concepção, delineamento experimental, revisão crítica do artigo, conteúdo intelectual importante e aprovação final da versão a ser submetido.

Dra. Cristiane Cantiga da SILVA; Josy D' Antony Kym Vasconcelos Sousa Santos OLIVEIRA; Dra. Maria Rosa Félix de Souza Gomide GUIMARÃES: Contribuição: Pesquisa bibliográfica, aquisição de dados, seleção de publicação e revisar criticamente o artigo para obter conteúdo intelectual importante.

Dr. Luciano Ângelo Tavares CINTRA; identificadas, redação do artigo e final
Lourielson Silva CAVALCANTE: aprovação a revisão a ser submetida.
Contribuição: Revisão das publicações

INFLUENCE OF NON SURGICAL PERIODONTAL THERAPY ON THE HEMATOLOGICAL AND LIPIDIC PROFILE OF PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

ABSTRACT: Chronic periodontal disease has been associated with systemic factors. Studies have related certain disorders and systemic conditions also alter the tissues and physiology of the host, impairing the integrity of the host's barriers and defense against periodontal infection, having a potential relationship with various systemic conditions. The assessment of hematological and lipid parameters of patients with generalized chronic periodontitis is based on the principle that this infection is characterized by triggering a systemic inflammatory response in patients capable of altering these parameters. The aim of this article was to evaluate the influence of chronic periodontitis on the hematological and lipid profile of individuals affected by this disease. Materials and methods: articles were selected from PubMed, Lilacs and Scielo databases, published from 2001 to 2019, using the keywords: "chronic periodontitis", "blood count", "hyperlipidemia", "anemia" and "obesity". Results: 16 articles were found, of which 71% demonstrated a relationship between periodontitis and hematological profile and 78% corroborated the association of the disease and the lipid profile. Conclusion: the presence of periodontal disease was consistent with a pattern of alteration of blood and lipid parameters, highlighting the importance of non-surgical periodontal treatment to control chronic inflammation produced by this oral condition.

KEYWORDS: Chronic periodontitis. Blood count. Hyperlipidemia. Anemia. Obesity.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, N, V S KUMAR, e S A GUJJARI. Effect of periodontal therapy on hemoglobin and erythrocyte levels in patients with chronic generalized periodontitis: interventional study. **Journal Indian Society periodontology**, v.13, n.1, p.6-11, 2009.

BARROS, D.L., et al. Importância da terapia de suporte para a saúde periodontal. **Revista de ciência e saúde**, v.16, n.1, p. 5-10, 2014.

BITTENCOURT, M.S.P. **A influência do tratamento periodontal não cirúrgico sobre o perfil lipídico e células sanguíneas de pacientes de periodontite crônica generalizada**. Rio de Janeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Odontologia, 2008.

CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C.S. Anemia de doença crônica. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v.24, n.2, p.127-136, 2002.

CARVALHO, R.C.C.; et al. Relação entre doença periodontal e a anemia. **Braz J Periodontology**. v.24, n.1. p.48-53, 2014.

CETİNER, D.; et al. O papel dos níveis de visfatina no líquido gengival gengival como potencial biomarcador na relação entre obesidade e doença periodontal. **J. Appl. Oral Sci.** , Bauru, v. 27, e20180365, 2019.

CINTRA, L T., et al. Pulpar and periodontal diseases increase triglyceride levels in diabetic rats . **Clinical oral investigation**, p.1595-1599, 2013.

CHRISTAN, C., et al. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. **Journal Clinical Periodontology**, v.29, p.201-206,2002.

CURY, E. Z, el al. Relação entre periodontite e parâmetros lipídicos:revisão de literatura. **Revista Saúde**, v 10, n.3, p.94-101,2016.

D'AIUTO, F., et al. Association of the Metabolic Syndrome With Severe Periodontitis in a Large U. S. Population-Based Survey. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, p.3989-3994,2008.

ERBESOLE, J.L.; CAPELLI, D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. **Periodontology**, v.23, p.19-49,2001.

ESTANILAU, I.M.G, et al. Associação entre doença periodontal e dislipidemia:uma revisão de literatura. **Revista de odontologia da UNESP**, v. 41. n.2, p.0, 2012.

FENTOGLU, O.; et al. Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. **Oral diseases**, v.3, p. 299-306,2012.

FU, Y.W.; et al. Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. **Clinical oral Investigation**,p.1263-1269,2016.

FUCHS, D.; et al. Immune activation and the anaemia associated whit crhonic inflammatory disorders. **European Journal Haematological**,v.46, p. 65-70,2001.

HUTTER, J. W.; et al. Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. **Journal Clinical Periodontology**,v.10, p. 930-936,2001.

JARAMILLO, Adriana, et al. Association Between Periodontal Disease and Plasma Levels of Cholesterol and Triglycerides. **Colomb Medic**, p.80-86,2013.

MACHADO, A. C.; QUIRINO, M.R.; NASCIMENTO L.F. Relation between chronic periodontal disease and plasmatic level of triglycerides, total cholesterol and fractions. **Brazilian Oral Research**, v.4, p. 284-289,2005.

MALHOTRA, A; et al. Effect of scaling an root planing on erythrocyte count, hemoglobin and hematocrit in patients with chronic periodontal disease. **Journal Dent Hyg**, p.195-203,2012.

MEANS, R.T.Jr; KRANTZ, S. B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. **Blood**, v. 80, p. 1639-1647, 1992.

MUSALAIHAH, S. V. V. S.; et al. Evaluation of nonsurgical periodontal therapy in chronic periodontitis patientis with anemia by estimating hematological parameters and high-sensitivty c-reactive protein levels. **Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences**, p. 64-69,2014.

NIBALI, L, et al. Lipid subclasses profiles and oxidative stress in aggressive periodontitis before and after treatment. **Journal of periodontal research** , p.890-896,2015.

NUBESH, S.K.; et al. Qualitative assessment of red blood cell parameter for signs or anemia in patientis with chronic periodontitis. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v.5, p.476-481,2015.

OZ, S.G., et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia.**South. Med. J.**, v.100,p.686-691,2007.

PORTO, P.C. **Raspagem e alisamento radicular:aspectos biológicos**. Florianópolis, Universidade Federal de Santa catarina,2004.

RAJASHRI, A K.;ABHAY P.K;NEHA M,D. Assessment and comparison of anemia of chronic disease in healthy subjects and chronic periodontitis patients: a clinical and hematological study. **Journal Indian Society Periodontology**,p.183-186,2014.

SHOBHA, P.;KUNAAL D.;SHANMUGA P. Similar hematological and biochemical parameters among periodontitis and control group subjects. **European Journal of Dentistry**,p.287-294,2012.

SILVA, A. M. **Avaliação da efetividade da raspagem radicular-manual e ultra-sônica-com ou sem associação de digluconato de clorexidina em dentes com envolvimento periodontal**. Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2004.

VINAYAK, K;KAUSTUBH S.;ABHISHEK N. Comparative evaluation of clinical, hematological and systemic inflammatory markers in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. **Contemporary Clinical Dentistry**,p.348-357,2015.

WEISS, G.; GOODNOUGH. M.D. Anemia of chronic disease. **The new england journal of medicine**,v.352,p.1011-1023,2005.

WEISS, G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. **Blood reviews**,v.16,p.87-96,2002.