

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

MARIANA JONSSON ROSA

NÍVEIS DE PROTEÍNA C-REATIVA E PARÂMETROS PERIODONTAIS EM DOENTES  
RENAIS CRÔNICOS

Porto Alegre

2018

MARIANA JONSSON ROSA

NÍVEIS DE PROTEÍNA C-REATIVA E PARÂMETROS PERIODONTAIS EM DOENTES  
RENAIS CRÔNICOS

Trabalho de conclusão de curso de graduação  
apresentado à Faculdade de Odontologia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
como requisito parcial para a obtenção do título  
de Cirurgiã-Dentista

Orientador: Prof. Dr. Tiago Fiorini

### CIP - Catalogação na Publicação

Rosa, Mariana Jonsson  
NÍVEIS DE PROTEÍNA C-REATIVA E PARÂMETROS  
PERIODONTAIS EM DOENTES RENAIIS CRÔNICOS / Mariana  
Jonsson Rosa. -- 2018.  
29 f.  
Orientador: Tiago Fiorini.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Odontologia, Curso de Odontologia, Porto Alegre,  
BR-RS, 2018.

1. Doença periodontal. 2. Proteína C-reativa. 3.  
Doença renal crônica . 4. Inflamação. I. Fiorini,  
Tiago, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Márcio e Ivana, por todo amor e apoio incondicional. Obrigada por tudo, em todos os momentos da minha vida. Essa conquista com certeza não é só minha, é também de vocês.

Aos meus familiares, por estarem sempre presentes, torcendo por mim e me apoiando, mesmo que de longe. Em especial ao meu tio e padrinho, Fernando, que sempre foi um dos meus exemplos e, com certeza, o motivo pela qual eu escolhi a odontologia.

Aos meus colegas, por terem deixado esses 5 anos mais leves e divertidos, por compartilharem comigo todos os momentos até aqui e terem se tornado muito mais do que colegas, mas amigos que pretendo levar muito além da vida acadêmica.

Aos meus amigos por toda a compreensão, incentivo e ajuda na minha formação acadêmica.

Ao Professor Tiago Fiorini, meu orientador, por todo apoio, amizade e aprendizado que me foi proporcionado, não apenas na orientação desse trabalho, mas ao longo de toda a minha jornada acadêmica e, especialmente, clínica. Grande parte do meu interesse na área de periodontia é devido a ti. Obrigada por todas as oportunidades dentro da minha formação.

A todos os professores, colegas ou amigos que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação como cirurgiã-dentista.

## RESUMO

A proteína C-reativa (PCR) é um biomarcador sanguíneo pró-inflamatório que tem sido associado a doenças cardiovasculares ateroscleróticas, a qual também se encontra aumentada em pacientes com doença periodontal (DP). Estudos sugerem que essa inflamação crônica causada pela DP possa induzir um quadro inflamatório sistêmico e ativar a resposta imune do hospedeiro, agravando/acelerando a formação da placa ateromatosa. As doenças cardiovasculares ateroscleróticas também tem sido fortemente associadas com a doença renal crônica (DRC), doença que vem se agravando com o aumento da expectativa de vida da população. Com base nisso, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre os níveis de PCR e parâmetros periodontais em doentes renais crônicos pré-dialíticos (fases 3, 4 e 5 da DCR). Os dados analisados são provenientes de um estudo transversal observacional com uma amostra de conveniência que incluiu 137 doentes renais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Dados sócio demográficos e história médica foram obtidos através de questionário e análise do prontuário hospitalar. Os parâmetros periodontais foram avaliados através de um exame de boca toda (seis sítios por dente) por dois examinadores treinados e calibrados. A transformação logarítmica dos níveis médios de PCR ultra-sensível foi calculada devido à distribuição não normal dos dados. Modelos de regressão linear ajustados para possíveis fatores confundidores demonstram que não houve uma associação significativa entre maiores níveis de profundidade de sondagem-  $\beta(\pm\text{IC95\%}) = .34 (-0.06-0.73)$ ;  $p=0.09$  e valores da transformação logarítmica de PCR (Log/PCR). Em relação aos níveis clínicos de inserção, também não houve associação estatisticamente significativa com os níveis de Log/PCR-  $\beta(\pm\text{IC95\%}) = .11 (-0.28-0.50)$ ;  $p=0.58$ . Nesta amostra de pacientes com doença renal crônica, a os níveis de PCR não estiveram associados a maior inflamação periodontal.

Palavras-chave: Doença periodontal. Proteína C-reativa. Doença Renal Crônica. Inflamação

## ABSTRACT

C-reactive protein (CRP) is a pro-inflammatory blood biomarker that has been associated with atherosclerotic cardiovascular disease, which is also increased in patients with periodontal disease (PD). Studies suggest that this chronic inflammation caused by PD can induce a low-grade systemic inflammation and activate the host immune response, aggravating/accelerating the formation of the atheromatous plaque. Atherosclerotic cardiovascular diseases have also been strongly associated with chronic kidney disease (CKD), a disease that is worsening with the increase in life expectancy of the population. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the association between CRP levels and periodontal parameters in chronic pre-dialytic renal patients (phases 3, 4 and 5 of the RCT). The data analyzed came from an observational cross-sectional study with a convenience sample that included 137 renal patients from the Hospital de Clínicas of Porto Alegre. Socio-demographic data and medical history were obtained through a questionnaire and analysis of the hospital clinical records. The periodontal parameters were evaluated through a full-mouth examination (six sites per tooth) carried-out by two trained and calibrated examiners. Logarithmic transformation of mean ultra-sensitive CRP levels were calculated due to non-normal distribution of the data. Linear regression models adjusted for possible confounding factors demonstrate that there was no significant association between higher probing depth levels-  $\beta(\pm\text{IC95\%}) = .34 (-0.06-0.73)$ ;  $p=0.09$  and values of the logarithmic transformation of PCR (Log/PCR). There was also no statistically significant association between Log/PCR and clinical attachment levels -  $\beta(\pm\text{IC95\%}) = .11 (-0.28-0.50)$ ;  $p=0.58$ . In this sample of patients with chronic kidney disease, CRP levels were not associated with greater periodontal inflammation.

Keywords: Periodontal disease. C-reactive protein. Chronic Kidney Disease. Inflammation.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
2 OBJETIVO.....	9
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3.1 EXAME PERIODONTAL.....	10
3.2 DESFECHOS RENAIIS.....	10
3.3. POSSÍVEIS CONFUNDIDORES.....	11
3.4 ANÁLISE DA PROTEÍNA C REATIVA.....	11
3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E FINANCIAMENTO .....	11
3.6 CÁLCULO AMOSTRAL.....	12
3.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	12
4 RESULTADOS.....	14
5DISCUSSÃO.....	17
6 CONCLUSÃO.....	19
REFERÊNCIAS.....	20
ANEXO A.....	23
APÊNDICE A.....	24
APÊNDICE B.....	25
APÊNDICE C.....	28

## 1 INTRODUÇÃO

A gengivite e a periodontite são doenças infecto-inflamatórias em que o biofilme dental é fundamental para seu desenvolvimento. A gengivite se caracteriza pela inflamação reversível da gengiva marginal. Já a periodontite é uma doença destrutiva que resulta na perda do periodonto de sustentação dos dentes (tecido conjuntivo e osso alveolar) sendo, assim, uma condição irreversível<sup>2</sup>. Com a diminuição da ocorrência de cáries em adultos, a doença periodontal tornou-se uma importante causa de perda dental, levando a realização de mais estudos para entender a sua causa, tratamento e patogênese<sup>3</sup>. A progressão das doenças periodontais pode ser modificada por fatores de risco ambientais, comportamentais e biológicos incluindo fumo, diabetes e perfis de suscetibilidade genéticos associados a inflamação<sup>1</sup>.

A proteína C-reativa (PCR), uma proteína inflamatória não específica da fase aguda da inflamação, é um marcador representativo da resposta inflamatória sistêmica. Os níveis de PCR estão correlacionados com a produção de várias citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6, IL-17 e IL-23<sup>7</sup>. Ela é produzida no fígado, em resposta a diferentes estímulos. Essa proteína tem chamado atenção nas últimas décadas pelo surgimento de evidências demonstrando seu aumento relacionado com o agravamento de doenças sistêmicas, principalmente associada a um maior risco cardiovascular. Como biomarcador da aterosclerose, quando aumentado, pode indicar risco de infarto do miocárdio, morte súbita e ocorrência de acidente vascular<sup>12</sup>.

A doença periodontal tem sido associada à níveis aumentados de PCR em vários estudos, independente dos fatores de risco cardiovascular estabelecidos<sup>4</sup>. Verificou-se que os níveis de PCR são geralmente mais elevados em pacientes com doença periodontal e que, mesmo que este marcador inflamatório apresente apenas discreta elevação, pode predispor indivíduos a eventos coronarianos<sup>11</sup>. Evidências recentes associam a doença periodontal a um alto risco de formação de placa aterosclerótica, que é a principal causa de todas as doenças cardiovasculares<sup>8</sup>.

Níveis elevados de PCR também têm sido associados à doença renal crônica (DRC)<sup>5</sup>, doença que representa um importante problema de saúde pública, que vem se agravando com o aumento da expectativa de vida da população. Além disso, a DRC está fortemente associada às doenças cardiovasculares (DCV)<sup>29</sup> – assim como a doença periodontal<sup>31,32</sup> - e recentemente estudos tem avaliado o papel de outros indicadores de risco não tradicionais - como a periodontite - no estabelecimento e progressão da DCR<sup>33,34,35,36</sup>.



Atualmente, poucos estudos avaliam o possível papel da PCR na associação entre DRC e DP. Como ambas doenças possuem um componente inflamatório comum, além de compartilharem fatores de risco como tabagismo e as doenças cardiovasculares, os níveis desse biomarcador sistêmico podem ajudar a melhor compreender os mecanismos pelos quais se dá associação .

## **2 OBJETIVO**

O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre os níveis sanguíneos de proteína C reativa (PCR) e parâmetros periodontais em um grupo de doentes renais crônicos pré-dialíticos (fases 3, 4 e 5 da DRC).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados 137 doentes renais crônicos pré-dialíticos nos estágios 3, 4 e 5 da DRC que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Doença Renal Crônica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O período de inclusão foi de setembro de 2015 a agosto de 2016. Foram selecionados pacientes maiores de 18 anos, que apresentassem taxa de filtração glomerular menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, sem estar em tratamento dialítico e que não fossem portadores do vírus HIV ou tivessem diagnóstico de neoplasia maligna. Para inclusão, os pacientes deveriam possuir no mínimo 4 dentes em boca, não usar aparelho ortodôntico nem ter realizado tratamento periodontal nos 6 meses prévios ao exame e não ter utilizado antibiótico ou imunossupressor nos últimos 6 meses. Informações a respeito de dados demográficos, socioeconômicos, hábitos de higiene bucal, tratamento dentário, estado de saúde sistêmica e variáveis comportamentais como fumo e consumo de álcool foram coletados através de um questionário estruturado (Apêndice B). Dados referentes a variáveis médicas foram obtidos pela análise do prontuário hospitalar e incluíram tempo de tratamento, parâmetros de função renal, medicações utilizadas, dados antropométricos, comorbidades, dentre outros. Todos esses dados faziam parte do acompanhamento rotineiro dos pacientes no Serviço de Nefrologia do HCPA.

#### 3.1 EXAME PERIODONTAL

Um exame periodontal completo (seis sítios por dente, em todos os dentes presentes, exceto terceiros molares) foi realizado por dois examinadores treinados e calibrados (Apêndice A). Foram avaliados o Índice de Placa Visível<sup>27</sup>, Índice de Sangramento Gengival<sup>27</sup>, fatores retentivos de placa, perda de inserção, profundidade de sondagem e sangramento à sondagem. A concordância intra e interexaminadores para profundidade de sondagem e perda de inserção foi avaliada através do índice de correlação intraclasse (ICC) em aproximadamente 10% da amostra. O ICC interexaminador foi acima de 0,6 para os dois parâmetros periodontais e o ICC intraexaminador foi de 0,7 para PS e 0,82 para PI. Os participantes foram definidos como portadores de periodontite de acordo com os critérios da American Academy of Periodontology:  $\geq 1$  local proximal com PS  $\geq 5$ mm e  $\geq 2$  locais proximais com nível de inserção clínica (NIC)  $\geq 6$ mm. Além disso, outro critério da condição periodontal utilizado foi:  $\geq 2$  dentes com NIC interproximal  $\geq 6$ mm e PS  $\geq 5$ mm.

#### 3.2 DESFECHOS RENAIIS

Dois desfechos de função renal e gravidade foram avaliados. A taxa de filtração glomerular (TFG) em mL / min / 1,73<sup>2</sup> foi estimada pela equação da Colaboração Crônica de

Epidemiologia da Doença Renal (CKD-EPI) (KDIGO, 2013). Esta variável foi analisada como um resultado contínuo da gravidade da DRC. Além disso, os indivíduos foram categorizados nos estágios 3, 4 e 5 da DRC de acordo com a National Kidney Foundation<sup>28</sup>: estágio 3 com TFG entre 30-59 mL / min / 1,73<sup>2</sup>; estágio 4 com TFG entre 15-29 mL / min / 1,73<sup>2</sup>; e estágio 5 com TFG menor que 15 mL / min / 1,73<sup>2</sup>. Apesar de alguns pacientes apresentarem insuficiência renal grave, eles estavam clinicamente estáveis e assintomáticos, não necessitando de terapia de reposição renal. Esses pacientes foram mantidos em tratamento conservador (anti-hipertensivos, aconselhamento nutricional, medidas antiproteinúricas, suporte educacional, controle de comorbidades).

### 3.3 POSSÍVEIS CONFUNDIDORES

As seguintes variáveis foram avaliadas como possíveis confundidores: idade, sexo, escolaridade, nível socioeconômico, exposição ao tabaco, índice de massa corporal, atividade física, uso de medicamentos (estatinas, anti-glicêmico, suplementação de vitamina D) e duração do tratamento renal. A condição socioeconômica foi avaliada pelo Sistema Brasileiro de Classificação Econômica. Devido ao número limitado de fumantes nesta amostra (n = 9), a exposição ao tabaco foi avaliada através do cálculo de anos de maço (packyears). Os participantes foram então classificados em fumantes nunca moderados (<20 anos) e fumantes pesados (≥ 20 anos). O IMC foi definido como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros e classificado como normal (<25 kg / m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29,9 kg / m<sup>2</sup>) ou obeso (> 30kg / m<sup>2</sup>). Atividade física foi auto referida.

### 3.4 ANÁLISE DA PROTEÍNA C REATIVA

A coleta sanguínea foi realizada por um profissional treinado e capacitado do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. Foram coletados 15 ml de sangue de uma veia da região antecubital, com o paciente em jejum de 4 horas. As amostras foram armazenadas em tubos de EDTA e imediatamente centrifugadas para análise de proteína C-reativa (PCR). Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Análises do Hospital de Clínicas. A PCR altamente sensível foi avaliada pelo método colorimétrico enzimático automatizado.

### 3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E FINANCIAMENTO

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética Central do HCPA via Plataforma Brasil, sob parecer nº 1136042 (Anexo A). Os indivíduos foram informados dos objetivos, riscos e benefícios do mesmo, tendo lido, concordado e assinado Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice C). O projeto recebeu financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA), através dos projetos 150319 e 160428.

### 3.6 CÁLCULO AMOSTRAL

O presente estudo faz parte de um projeto maior que envolve o estudo da doença periodontal como provável preditor de risco para a condição renal de pacientes pré-dialíticos. A amostra foi composta por pacientes incluídos de maneira consecutiva ao longo de um ano, resultando em 139 pacientes, porém devido à ausência dos resultados de exame de PCR de 2 pacientes, no presente trabalho a amostra final consiste em 137 pacientes. Não é de conhecimento dos autores estudos prévios que tenham avaliado a associação entre doença periodontal como exposição principal e estágio de doença renal em pacientes pré-dialíticos. Dessa forma, foi calculado o poder da amostra obtida tendo como desfecho primário o estágio de doença renal. Partindo-se de um modelo de regressão logística com odds ratio igual a 3 e prevalências de indivíduos em estágios 4 a 5 de doença renal (desfecho primário) dentre os pacientes com e sem periodontite grave (exposição principal) iguais a 50% e 25%, respectivamente, obtém-se um poder acima de 80% para a amostra obtida.

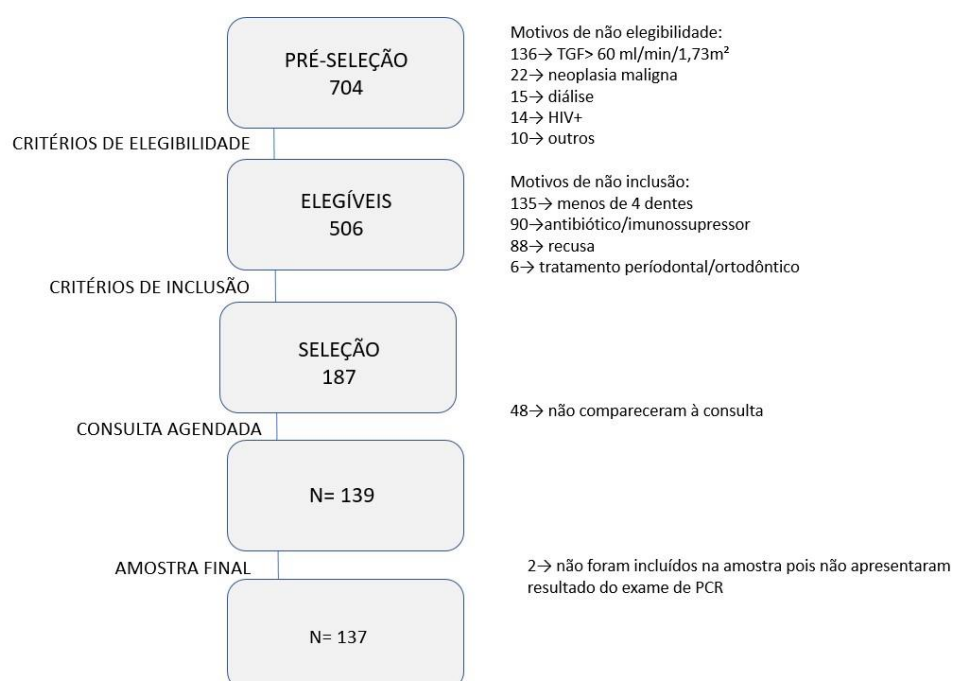
### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Médias de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção foram calculados para cada participante. Os valores de PCR não apresentaram uma distribuição normal e foram transformados em concentrações logarítmicas da proteína. Associações entre a concentração logarítmica de PCR e níveis de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção foram avaliados usando modelos de regressão linear. Modelos multivariáveis foram ajustados aplicando a abordagem intencional proposta por Hosmer e Lemeshow para a seleção de variáveis. Em resumo, modelos univariáveis foram ajustados e variáveis independentes apresentando  $p < 0,25$  foram incluídas em um modelo multivariado. As variáveis permaneceram no modelo final se apresentaram valores de  $p < 0,05$  após análise de fatores de confusão, o que foi avaliado com inclusão e remoção de variáveis e avaliação da mudança nos coeficientes de  $> 20\%$  das demais variáveis. Modelos separados foram ajustados a cada uma das três variáveis periodontais (periodontite severa,  $\geq 2$  dentes com PIC interproximal  $\geq 6\text{mm}$  e PPD  $\geq 5\text{mm}$ ). Foi considerado o indivíduo como unidade amostral e níveis de significância de 5% foram estabelecidos. Análises foram realizadas pelo software Stata (STATA 13; STATA Corp. College Station, TX, USA).

## 4 RESULTADOS

A seleção da amostra ocorreu no Serviço de Nefrologia do HCPA de acordo com critérios de elegibilidade e inclusão pré-estabelecidos. Na Figura 1 demonstra o número de indivíduos avaliados em cada estágio de seleção, especificando de que modo a amostra final do presente estudo foi obtida.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos participantes do estudo



Fonte: do autor.

Foram avaliados 704 indivíduos entre setembro de 2015 e agosto de 2016 sendo que 198 não se adequaram aos critérios de elegibilidade. Dos 506 indivíduos elegíveis restantes, 319 (63%) não preencheram estes critérios de inclusão. Dentre os motivos da não inclusão, 135 (27%) apresentavam menos de 4 dentes, 90 (18%) utilizaram antibiótico ou imunossupressor nos 6 meses anteriores, 88 (17%) se recusaram a participar e 6 (2%) passaram por tratamento periodontal recente ou utilizavam aparelho ortodôntico. Desses indivíduos, 48 não compareceram à consulta agendada e mais 2 foram excluídos da amostra por não possuírem resultados do exame de PCR. Dessa forma, a amostra final do presente estudo consiste de 137 pacientes com DRC.

Tabela 1 - Características demográficas, comportamentais e uso de medicamentos (n=137).

	Total n (%)
<b>Idade</b>	
20-49 anos	30 (21,9)
50-64 anos	51 (37,2)
≥65 anos	56 (40,8)
<b>Sexo</b>	
Masculino	83 (60,5)
Feminino	54 (39,4)
<b>Educação</b>	
Baixa	24 (17,5)
Média	67 (48,9)
Alta	46 (33,5)
<b>Nível socioeconômico</b>	
Baixo	32 (23,3)
Médio	82 (59,8)
Alto	23 (16,7)
<b>Fumo</b>	
Não fumante	80 (58,4)
Fumante	57 (41,6)
<b>Realiza atividade física</b>	
Sim	26 (18,9)
Não	111 (81)
<b>Uso Estatinas</b>	
Não	62 (45,3)
Sim	75 (54,7)

A tabela 1 apresenta dados demográficos, comportamentais e uso de estatinas. A idade média da amostra foi de 60 anos e houve um predomínio de indivíduos do sexo masculino (61%), não fumantes, que fazem uso de estatinas (54%) e não praticantes de atividades físicas.

Tabela 2. Concentração logarítmica de PCR de acordo com diagnóstico periodontal

Grupo	Média ( $\pm$ DP) Log/PCR	IC95%	p
Sem Periodontite (n=43)	1.02 ( $\pm$ 1.13)	0.67 – 1.37	0.11
Com Periodontite (n=94)	1.38 ( $\pm$ 1.28)	1.12 – 1.64	

A tabela 2 mostra os valores de PCR de acordo com o diagnóstico de presença ou ausência de doença periodontal segundo os critérios propostos por Eke e cols<sup>37</sup>. Em função de uma distribuição não normal dos valores de proteína C reativa, uma transformação logarítmica foi realizada e os dados apresentados em concentração logarítmica de PCR. Observou-se que embora os indivíduos com doença periodontal apresentarem maiores níveis de PCR, a diferença não foi estatisticamente significativa nessa amostra.

Tabela 3. Modelos de regressão linear da associação entre critérios de doença periodontal e a concentração logarítmica de PCR.

<b>Modelo 1</b>	<b>beta</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
Todos casos de periodontite	0.32	-0.12 – 0.75	0.16	0.05
PS 5mm	0.44	0.02 – 0.87	0.04	0.07
PI 6mm	0.20	-0.20 – 0.60	0.33	0.04
<b>Modelo 2</b>				
Todos casos de periodontite	0.14	-0.27 – 0.56	0.51	0.17
PS 5mm	0.34	-0.06 – 0.73	0.09	0.18
PI 6mm	0.11	-0.28 – 0.50	0.58	0.17

Ajuste 1: idade, sexo, IMC e uso de estatinas.

Ajuste 2: idade, sexo, IMC, uso de estatinas e fumo.

Na tabela 3 foram realizados modelos de regressão linear da associação entre diferentes critérios de doença periodontal e a concentração logarítmica de PCR. No modelo 1, ajustado para idade, sexo, IMC e uso de estatinas, verificou-se uma associação estatisticamente significativa da concentração logarítmica de PCR com a presença de ao menos dois sítios com profundidade de sondagem maior de que 5mm (p=0.04). Já no modelo 2, quando o hábito de fumar foi incluído no mesmo modelo, não se observou diferenças estatisticamente significativas entre nenhuma das variáveis.



## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo buscou avaliar a associação entre os níveis de proteína C-reativa e parâmetros periodontais (profundidade de sondagem e nível clínico de inserção) em uma amostra de 137 pacientes com DRC pré-dialíticos. Os resultados obtidos sugerem que níveis aumentados de PCR possuem relação significativa com maior inflamação gengival demonstrados pela presença de dois ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 5mm, mesmo quando ajustados para variáveis como idade, sexo, IMC, uso de estatinas. Entretanto, quando o hábito de fumar é incluído no modelo essa relação perde força e não se observa uma associação estatisticamente significativa.

Recentemente, a inflamação, mais precisamente uma inflamação crônica de baixa intensidade, tem sido associada a diversas doenças e condições como doenças cardiovasculares (aterosclerose, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio), diabetes mellitus, doença renal crônica, complicações gestacionais, Doença de Alzheimer dentre outras<sup>21</sup>. Dentre as formas de determinar essa inflamação crônica de baixa intensidade, inclui-se a mensuração da proteína C-reativa (PCR), um marcador de inflamação sistêmica em resposta à estimulação infecciosa, inflamatória e/ou traumática<sup>14</sup>. A PCR tem sido utilizada com frequência há bastante tempo na determinação de risco cardiovascular, sendo que indivíduos com níveis acima de 3 mg/dL apresentam maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Além disso, indivíduos com DRC também apresentam níveis elevados de PCR e uma forte associação com a doença cardiovascular. Como a periodontite, uma doença infecto-inflamatória capaz de aumentar os níveis sistêmicos de PCR<sup>22</sup>, também tem sido associada a ambas doenças acima descritas<sup>23</sup>, existe uma plausibilidade de que o mecanismo pelo qual essa associação ocorre passe pelo aumento nos níveis dessa proteína. Além disso, o tratamento periodontal parece ser eficaz na diminuição da PCR e de outros biomarcadores inflamatórios<sup>15, 16, 17, 18</sup>, teoricamente reduzindo o nível de inflamação sistêmico dos indivíduos.

Embora plausível do ponto de vista biológico, essa relação é extremamente complexa. A PCR é uma molécula instável, sendo que sua produção pode ser induzida/influenciada por inúmeras variáveis, incluindo (mas não restritas à) idade, gênero, IMC, hábitos comportamentais, doenças e medicações, entre outras variáveis<sup>25, 26</sup>. Sendo que muitas destas variáveis também estão associadas tanto a doença periodontal quanto a doença renal crônica, e considerado o delineamento do estudo, não é possível estabelecer qualquer relação de causa e efeito entre elas.

Os resultados observados no presente estudo corroboram esta análise. Inicialmente, os dados de PCR não apresentaram uma distribuição normal, sendo que foi necessária a transformação logarítmica deles. Além disso, observou-se uma associação significativa entre a presença de dois ou mais sítios com PS>5mm e a concentração logarítmica de PCR ( $p=0.04$ ), mesmo quando ajustado para idade, sexo, IMC e uso de estatinas. Entretanto, quando incluído o fumo no modelo essa associação perde força e não permanece significativa ( $p=0.09$ ). Na literatura, existem evidências demonstrando uma forte relação do hábito de fumar com o aumento dos níveis séricos de PCR<sup>25</sup>. Um estudo com uma população escandinava, de 2000, onde foram utilizados dados de 3 744 homens com idade entre 67 e 77 anos da cidade de Oslo que participaram avaliou as associações entre a proteína C-reativa e exposições ambientais, incluindo a exposição ao fumo. Os níveis de proteína C-reativa foram maiores nos fumantes atuais (2,5 mg/l, IQR, 1,11 – 4,17 mg/l), comparados aos ex-fumantes (1,58 mg/l, IQR, 0,83 – , mg/l) e não fumantes (1,26 mg/l, IQR, 0,65 – 2,40 mg/l). O risco de elevação da proteína C-reativa aumentou com o número de cigarros fumados por dia, demonstrando uma relação positiva entre tabagismo e maiores níveis de PCR<sup>20</sup>. Outro estudo, mais recente com uma população brasileira incluiu um total de 11 509 participantes e avaliou, de maneira transversal, a associação entre tabagismo e biomarcadores inflamatórios, utilizando modelos de regressão ajustados para características demográficas, antropométricas e clínicas. Os nunca fumantes, ex fumantes e fumantes atuais, compreendiam 51,7%, 34% e 14,3% da amostra, respectivamente. Os resultados demonstraram associação significativamente relevante entre tabagismo e aumento de PCR, demonstrando também uma relação positiva entre a quantidade de cigarros e anos de tabagismo com esse aumento<sup>24</sup>.

Existem algumas limitações identificadas no presente estudo, como o seu delineamento, que impossibilita a relação de causalidade entre os níveis séricos de PCR aumentados e a presença de doença periodontal. Além disso, a amostra apresenta outras comorbidades e uso de medicações que podem ter relação sobre os resultados. Contudo, os pacientes incluídos na amostra estavam em acompanhamento frequente e rigoroso no HCPA, sendo que todas as comorbidades e medicações utilizadas foram obtidas através dos prontuários médicos e levadas em consideração para análise.

## 6 CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou a relação entre doença periodontal e o aumento de proteína C-reativa em doentes renais crônicos, tendo uma associação positiva entre a presença de dois ou mais sítios com PS>5mm e a concentração logarítmica de PCR aumentada, num modelo ajustado para as variáveis idade, sexo, IMC e uso de estatinas. Contudo, os outros parâmetros periodontais avaliados e o mesmo modelo, quando ajustado para fumo, não obtiveram significância estatística na associação. Embora exista plausibilidade biológica para essa relação, na amostra em questão ela não foi observada. Vale lembrar que a população estudada apresenta algumas particularidades que podem ter influenciado nos resultados, sendo que doentes renais crônicos já possuem um estado inflamatório alterado, não sendo comuns às características da população geral.

O estudo e entendimento dos mecanismos pelos quais componentes causais não tracionais, como a doença periodontal, se relacionam com outras doenças e condições sistêmicas, como a Doença Renal Crônica, visa buscar um melhor entendimento da patogênese de ambas doenças e da obtenção de novos modelos terapêuticos, sendo de extrema importância para o avanço dos mesmos. Um acompanhamento longitudinal da presente amostra talvez possa esclarecer aspectos dessa relação e demonstrar o papel da PCR nessa equação.

## REFERÊNCIAS

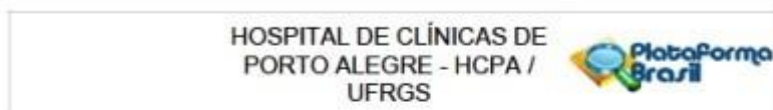
1. GENCO, R. J., Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases. *Journal Of Periodontology*, v. 67, n. 10, p. 1041-1049, out. 1996.
2. TATAKIS, D. N.; KUMAR, P. S. Etiology and Pathogenesis of Periodontal Diseases. *Dent. Clin. North Am., Ohio*, v. 49, no.3, p. 491-516, July 2005.
3. WILLIAMS, R.C. PERIODONTAL DISEASE. *N. Engl. J. Med.*, v.322, p. 373-382, February, 1990.
4. DELANGE, N.; LINDSAY, S.; LEMUS, H.; FINLAYSON, T. L.; KELLEY, S. T.; GOTTLIEB, R. A. Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives. *J Periodontol., Chicago*, v. 89, n. 2, p. 219-227, February, 2018.
5. UDEANU, M., et al. Relationship between coronary artery disease and C-reactive protein levels in NSTEMI patients with renal dysfunction: a retrospective study. *BMC Nephrology*, September, 2014.
6. GUPTA, R.; KUMAR, U; MALLAPRAGADA, S.; AGARWAL, P. Comparative Evaluation of Periodontal Status of Chronic Renal Failure Patients and Systemically Healthy Individuals. *J. Contemp. Dent. Pract., Jaypee*, v. 19, n. 3, p. 324-330, Mar., 2018.
7. FUJITA, T. et al. C-reactive protein as a prognostic marker for advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib. *International Journal of Urology, Sagamihara*, v. 19, p. 908-913, June, 2012.
8. FREITAS, C. O. T., et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J. Appl. Oral, Bauru*, v. 20, n. 1, Jan-Fev, 2012.
9. CASAMASSIMA, A.; et al. C-reactive protein: a biomarker of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with subcutaneous interleukin-2 based immunotherapy. *The Journal Of Urology, Bari*, v. 173, p. 52-55, January, 2005.
10. LEVEY, A. S. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate, *Ann. Intern. Med.*, v. 150, n. 9, p. 604-612, May, 2009.
11. PARASKEVAS, S.; HUIZINGA, J. D.; LOOS, B.G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J. Clin. Periodontol., Amsterdam*, v. 35, n. 4, p. 277-290, April, 2008.
12. BUCKLEY, D. I., et al. C-Reactive Protein as a Risk Factor for Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* V. 151, n. 7, p. 483-495, october, 2009.
13. OFFENBACHER S, ELTER JR, LIN D, BECK JD. Evidence for periodontitis as a tertiary vascular infection. *J Int Acad Periodontol.* 2005;7(2):39–48.

14. LOOS BG. Systemic effects of periodontitis. *Int J Dent Hygiene*. 2006;4(Suppl 1):34-8.
15. ANNE C, Valéria C, Maria G. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and hdl in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(1):69–77.
16. GRAZIANI F, CEI S, TONETTI M, PAOLANTONIO M, SERIO R, SAMMARTINO G, et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2010;37(9):848–54.
17. GRUPTA, B. et al. Effect of Surgical Periodontal Therapy on Serum C-reactive Protein Levels Using ELISA in Both Chronic and Aggressive Periodontitis Patient. *J Clin Diagn Res*, 2015 Oct 9(10).
18. SOUZA, A. B. et al. Short-term changes on C-reactive protein (CRP) levels after non-surgical periodontal treatment in systemically healthy individuals. *Clin Oral Invest*, 2016 April 12.
19. FREITAS CO, GOMES-FILHO IS, NAVES RC, NOGUEIRA FILHO GR, CRUZ SS, SANTOS CA, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*. 2012;20(1):1-8.
20. MADSEN C, NAFSTAD P, EIKVAR L, SCHWARZE PE, RØNNINGEN KS, HAAHEIM LL. Association between tobacco smoke exposure and levels of C-reactive protein in the Oslo II Study. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:311–7.
21. MOUTSOPOULOS NM, MADIANOS PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1088:251-64.
22. LOOS BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of periodontology*. 2005;76(11 Suppl):2106-15.
23. LOOS BG, CRAANDIJK J, HOEK FJ, WERTHEIM-van DILLEN PM, van der VELDEN U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of periodontology*. 2000;71(10):1528-34.
24. KIANOUSH S et al. Association between smoking and serum GlycA and high-sensitivity C-reactive protein levels: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e006545.
25. YANBAEVA, D. G., DENTENER, M. A., CREUTZBERG, E. C., WESSELING, G., & WOUTERS, E. F. (2007). Systemic effects of smoking. *Chest*, 131, 1557–1566.
26. FEDEWA MV, HATHAWAY ED, WARD-RITACCO CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *British Journal Of Sports Medicine*. 2017;51(8):670–676. doi: 10.1136/bjsports-2016-095999.
27. AINAMO J, BAY I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int. Dent. J*. 1975; 25 (4): 229-235.

28. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
29. NASCIMENTO MM, PECOITS-FILHO R, LINDHOLM B, RIELLA MC, STENVINKEL P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif.* 2002;20(5):454-8.
30. STENVINKEL P, CARRERO JJ, AXELSSON J, LINDHOLM B, HEIMBURGER O, MASSY Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2008;3(2):505-21.
31. BUHLIN K, et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *Journal of clinical periodontology.* 2009;36(7):541-9.
32. BOKHARI SA et al. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers. *Journal of clinical periodontology.* 2014;41(11):1048-54.
33. KSHIRSAGAR AV, MOSS KL, ELTER JR, BECK JD, OFFENBACHER S, FALK RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4):650-7.
34. FISHER MA, et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(1):45-52.
35. GRUBBS V, et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2011;6(4):711-7.
36. SHARMA P, DIETRICH T, FERRO CJ, COCKWELL P, CHAPPLE IL. Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES
37. EKE PI, PAGE RC, WEI L, THORNTON-EVANS G, GENCO RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology.* 2012;83(12):1449-54

## ANEXO A

## CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Associação entre doença periodontal e doença renal crônica.

**Pesquisador:** Tiago Fiorini

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 48738315.9.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.138.042

**Data da Relatoria:** 16/07/2015

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto encaminhado anteriormente para apreciação deste CEP, tendo o HCPA como instituição coparticipante (CAAE 39954414.3.0000.5347). Em 14/05/2015 o CEP HCPA emitiu parecer (1.062.518) não aprovando o projeto. Em 02/07/2015 os pesquisadores, atendendo à solicitação do CEP HCPA, adicionaram o projeto novamente na Plataforma Brasil, tendo o HCPA como proponente, uma vez que o projeto desenvolve-se fundamentalmente nesta instituição.

Portanto, esta avaliação refere-se à apreciação das respostas às pendências emitidas pelo CEP HCPA no parecer 1.062.518.

A Doença Renal Crônica (DRC) é hoje um dos emergentes problemas de saúde pública. Basicamente, o rim começa a perder de maneira gradual a sua função, fazendo com que ocorra diminuição nas taxas de filtração glomerular, não sendo mais capaz de manter o equilíbrio metabólico e hidroeletrólítico corporal. Embora contraditórios, estudos recentes abordam uma possível interrelação entre a doença periodontal e a doença renal crônica, de modo que indivíduos portadores, especialmente, de periodontites graves têm seu quadro nefrológico agravado. Assim, o presente estudo terá como objetivo avaliar a associação da doença periodontal e biomarcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes pré-dialíticos nas fases 3 e 4 da doença renal crônica. Serão incluídos 164 pacientes





## APÊNDICE B

### QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

#### Dados Pessoais

ID na pesquisa	_____
Nome	_____ (Nome completo)
Prontuário HCPA	_____
Endereço	_____ (Rua/avenida, bairro e cidade)
Telefone 1	_____ (DDD e o número tudo junto!)
Telefone 2	_____ (DDD e o número tudo junto!)
Telefone 3	_____ (DDD e o número tudo junto!)
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino
Data de Nascimento	_____ (MES - DIA - ano)
Idade	_____
Raça	<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Indígena (Autodeclarada)
Estado civil	<input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a)/União estável <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Outro

Page 1 of 2

#### Caracterização Socioeconômica

ID na pesquisa	_____
Quantidade de banheiros	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Empregados domésticos	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (mensalista, mínimo 5 dias na semana)
Automóveis	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Microcomputador	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (NÃO inclui tablet, smartphone, palmtop. Inclui notebook, laptop, pc de mesa.)

Lava-louças	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Geladeira	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Freezer	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (NÃO inclui o freezer da geladeira duplex)
Lava-roupa	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
DVD	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Microondas	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Motocicleta	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (particular, não inclui uso de motocicleta do trabalho)
Secadora de roupas	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (inclui máquina que lava e seca)
Escolaridade do Chefe de Família	<input type="checkbox"/> Analfabeto ou até fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental I completo até Fundamental II incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental II completo até Médio incompleto <input type="checkbox"/> Médio completo até Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo
Água Encanada	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (ABEP)
Rua pavimentada	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (ABEP)
Pontos - Critério Brasil	_____
Classe - Critério Brasil	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B1 <input type="checkbox"/> B2 <input type="checkbox"/> C1 <input type="checkbox"/> C2 <input type="checkbox"/> D-E (de acordo com os pontos calculados)

## Fatores Comportamentais

ID na pesquisa

Você fuma atualmente?

- Yes  
 No  
 I quit/ed  
 (Se não fuma, passe para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas? / Se ex-fumante, passe para a pergunta: Há quantos anos você parou de fumar?)

Quantos cigarros por dia?

(Não fumante ou ex-fumante = 0)

Por quantos anos?

(Não fumante ou ex-fumante = 0)

Há quantos anos você parou de fumar?

(Não fumante = 0. Se fumante atual, DEIXAR EM BRANCO e passar para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas?)

Quantos cigarros por dia você fumava?

(Não fumante = 0. Se fumante atual, DEIXAR EM BRANCO e passar para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas?)

Por quantos anos você fumou?

(Não fumante = 0. Se fumante atual, DEIXAR EM BRANCO e passar para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas?)

Você ingere bebidas alcoólicas?

- Nunca  
 Raramente  
 Às vezes  
 Frequentemente

Qual tipo?

- Nenhum  
 Cerveja  
 Vinho  
 Cachaça  
 Outro  
 (Assinalar a bebida alcoólica que mais consome)

Quantas doses/copo você ingere por semana?

(Se não ingere = 0)

Realiza atividade física regular?

- Yes  
 No

Realiza acompanhamento nutricional?

- Yes  
 No

## Hábitos de Higiene Bucal e Acesso a Serviços Odontológicos

ID na pesquisa

Com que frequência você escova seus dentes?

- Nunca  
 Menos de 1 vez por dia  
 1 vez por dia  
 2 vezes por dia  
 3 ou mais vezes por dia

Qual tipo de escova que você usa?

- Não usa  
 Macia  
 Média  
 Dura  
 Não sabe

Com que frequência você limpa entre seus dentes?

- Nunca  
 Menos de 1 vez por dia  
 1 vez por dia  
 2 vezes por dia  
 3 ou mais vezes por dia

O que você usa para limpar entre seus dentes?

- Nada  
 Palito de dentes  
 Fio dental  
 Escova interdental  
 Outro

## APÊNDICE C

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro participante,

Estamos realizando um estudo para avaliar a relação entre doenças de gengiva e dos rins. O estudo está sendo realizado por professores e pesquisadores das Faculdade de Odontologia e de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em conjunto com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As pessoas a participarem do estudo são aqueles pacientes que estão em acompanhamento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas. Durante a pesquisa, serão realizados exames bucais avaliando a presença de doenças de gengiva. Além disso, será realizada uma entrevista sobre dados pessoais, socioeconômicos e comportamentais. Estes dados serão cruzados com os dados médicos presentes no prontuário do Ambulatório onde você é atendido para seu problema renal.

Juntamente com os exames clínicos bucais serão realizados exames laboratoriais comumente utilizados para a avaliação de substâncias relacionadas a doenças renais e cardíacas. Será feita a coleta de 15mL de sangue para a avaliação de colesterol, HDL/LDL, triglicérides, proteína C-reativa, hemoglobina glicada e glicemia em jejum. Essa coleta de sangue será realizada após os exames bucais.

Os possíveis desconfortos associados à participação neste estudo são aqueles decorrentes da realização de um exame bucal e da coleta de sangue. Todas as medidas de biossegurança necessárias tais como uso de materiais descartáveis e instrumentais esterilizados, serão adotadas. Adicionalmente toda e qualquer ocorrência durante o tratamento estará sendo avaliada.

Os benefícios relacionados à participação neste estudo são o diagnóstico de problemas de gengiva, bem como encaminhamento para o tratamento de outras condições bucais, quando necessário. Fica ainda assegurado o direito ao sigilo de todas informações coletadas, não sendo permitido acesso por outra pessoa que não o próprio participante ou responsável. Fica, ainda, assegurada a liberdade dos participantes de recusarem-se a participar ou retirarem-se do estudo a qualquer momento que desejarem, sem que isso traga prejuízos na assistência médica.

Toda e qualquer dúvida no decorrer do estudo poderá ser esclarecida pelos envolvidos nesta pesquisa através dos telefones (51) 3308.5318 e (51) 8115.4654. Os pesquisadores Tiago Fiorini e Fernando Saldanha Thomé estarão sempre a disposição para esclarecimentos. Possíveis problemas podem ser reportados diretamente ao Comitê de Ética Central da UFRGS 3308.3629 ou Comitê de Ética do HCPA 33597640.

Eu, \_\_\_\_\_ (participante), declaro que fui informado dos objetivos e procedimentos que serão realizados nesta pesquisa, bem como sei dos meus direitos e dos deveres dos pesquisadores. Declaro, ainda, que recebi uma cópia deste Termo.

\_\_\_\_\_

Participante/RG:

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_.