

Níveis séricos elevados de ácido araquidônico em indivíduos com periodontite crônica moderada

Elevated serum levels of arachidonic acid in subjects with chronic periodontitis

Fernanda Luiza Alves Nogueira^{1*}, Fernanda Brito², Gisele Lago Martinez³, Ricardo Guimarães Fischer⁴, Carlos Marcelo Figueredo⁵

¹Mestre em Reabilitação Oral. UVA; ²Professor Adjunto Doutor em Periodontia. UFF. Pesquisador convidado. UVA;

³Mestre em Periodontia. UERJ; ⁴Professor Titular Doutor em Periodontia. UERJ; ⁵Professor Adjunto Doutor. UERJ.

Pesquisador convidado do Instituto Karolinska, Suécia.

Resumo

Introdução: Ácidos graxos poli-insaturados estão sendo considerados uma valiosa abordagem para tratar as doenças periodontais. **Objetivo:** avaliar níveis plasmáticos dos ácidos: docosahexaenóico (DHA), eicosapentaenóico (EPA), docosapentaenóico (DPA) e do ácido araquidônico (AA) em pacientes com periodontite crônica generalizada moderada e comparar com os níveis de pacientes que tinham apenas gengivite. **Metodologia:** Foram avaliados 10 indivíduos adultos com periodontite crônica (média de idade 42,5 ± 6,6 anos; 8 mulheres) e 10 indivíduos com gengivite (média de idade 32,8 ± 8,5 anos; 8 mulheres). O exame periodontal incluiu: índice de placa visível; índice de sangramento gengival, profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e recessão gengival. Coleta de 20 ml de sangue após 12 horas de jejum foi realizada para avaliar os níveis de ácidos graxos poli-insaturados. Foram utilizados os testes estáticos T de Student e o qui quadrado. O nível de significância foi determinado em 5 % (p < 0.05). O programa SPSS 15.0 foi utilizado para a análise dos dados. **Resultados:** Os pacientes com periodontite apresentavam níveis significativamente mais altos de AA (1017,3 ± 327,5 μmol/l) quando comparados aos indivíduos apenas com gengivite (609,0 ± 257,2) (p < 0,01). Em ambos os grupos as proporções AA/DPA e AA/EPA estavam mais altas do que a razão recomendada de 10:1, sugerindo que indivíduos com gengivite e periodontite apresentavam um desequilíbrio entre os ácidos ômega 3 e 6, o que pode prejudicar a resolução da inflamação nesses indivíduos. **Conclusão:** Esse estudo piloto demonstrou que indivíduos com periodontite crônica generalizada moderada apresentaram níveis plasmáticos mais elevados de AA do que indivíduos que tinham apenas gengivite. Os níveis plasmáticos de DHA, EPA e DPA foram similares entre os dois grupos avaliados.

Palavras-chave: Periodontite. Gengivite. Inflamação. Ácido araquidônico.

Abstract

Introduction: Polyunsaturated fatty acids are considered a valuable approach for treating periodontal diseases. **Objective:** To evaluate plasma levels of acids: docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic (EPA), docosapentaenoic (DPA) and arachidonic acid (AA) in patients with chronic moderate periodontitis and to compare the levels of patients who only had gingivitis. **Methodology:** 10 adult subjects with generalized chronic moderate periodontitis were evaluated (mean age 42.5 ± 6.6 years, 8 women) and 10 subjects with gingivitis (mean age 32.8 ± 8.5 years, 8 women). The periodontal examination included: visible plaque index, gingival bleeding index, probing depth, clinical attachment loss and gingival recession. Collect 20 mL of blood after 12 hours of fasting was undertaken to assess the levels of polyunsaturated fatty acid. Static Student t tests and chi square were used. The level of significance was determined at 5% (P < 0.05). The SPSS 15.0 software was used for data analysis. **Results:** Patients with periodontitis had significantly higher levels of AA (1017.3 ± 327.5) compared to subjects with gingivitis alone (609.0 ± 257.2) (p < 0.01). In both groups the AA/DPA and AA/EPA ratios were higher than the recommended 10:1 ratio, suggesting that individuals with gingivitis and periodontitis showed an imbalance between omega acids 3 and 6, which may impair the resolution inflammation in these patients. **Conclusion:** This pilot study showed that individuals with chronic generalized moderate periodontitis had higher plasma levels of AA than those who only had gingivitis. Plasma levels of DHA, EPA and DPA were similar between the two groups assessed.

Keywords: Periodontitis. Gingivitis. Inflammation. Arachidonic acid.

INTRODUÇÃO

A periodontite severa afeta 10 a 15% da população mundial e é considerada como a maior causa de perda de dentes em adultos (CHAPPLE, 2009). Caracteriza-se

cl clinicamente por perda do nível de inserção clínica, perda óssea alveolar, bolsas periodontais e inflamação gengival (FLEMMIG, 1999). A periodontite é similar a uma doença inflamatória progressiva, onde seus fatores microbianos etiológicos induzem a uma cascata inflamatória que leva a destruição dos órgãos de suporte do dente (HASTURK, 2007).

A inflamação é a resposta normal do hospedeiro para a infecção e injúria, entretanto, a inflamação descontrola-

Correspondência / Correspondence: *Fernanda Nogueira, End.: Universidade Veiga de Almeida: Rua Ibituruna, 108 – Maracanã. CEP: 20.271-020 – Rio de Janeiro – RJ, E-mail: fernandanogueira.odontologia@gmail.com

da e não resolvida contribui para uma gama de doenças crônicas e agudas como a periodontite e a periimplantite. A inflamação crônica é caracterizada pela produção de citocinas inflamatórias e, o ácido araquidônico derivado de eicosanoides, desempenha um papel importante na iniciação e patogênese da lesão inflamatória (HASTURK, 2007). Na susceptibilidade individual à inflamação periodontal ocorrem defeitos na resolução, e a inflamação crônica periodontal torna-se uma patologia com impactos não apenas locais como também sistêmicos (VAN DYKE, 2013).

Os ácidos graxos essenciais poli-insaturados tem um papel na regulação das respostas inflamatórias através da produção de mediadores inflamatórios denominados eicosanoides (WALL, 2010), incluindo prostaglandinas, leucotrienos e lipoxinas. Os principais representantes da família ômega-3 (n-3) são o ácido alfa-linolêico ou ALA (18:3n-3), o ácido eicosapentaenoico ou EPA (20:5n-3) e o ácido docosahexaenóico ou DHA (22:6n-3). O ácido docosapentaenóico ou DPA (22:5n-3) é uma cadeia longa das séries n-3 também presente na nossa alimentação (KAUR, 2011). Os principais representantes da família ômega-6 (n-6) são o ácido linoleico ou LA (18:2n-6) e o ácido araquidônico ou AA (20:4n-6) (ARTERBURN, 2006).

Há poucos estudos populacionais de periodontite crônica e ácidos graxos poli-insaturados (REQUIRAND, 2006; ROSESTEIN, 2010; HAMAZAKI, 2006; EL-SHARKWAY, 2010; NAQVI, 2010). Não foram determinados quais são os valores de referência desses ácidos graxos poli-insaturados na corrente sanguínea, mas sabe-se que uma relação desproporcional entre esses ácidos graxos poli-insaturados não é benéfica. A taxa ideal ômega 6/ômega 3 é de 4:1-5:1 e não deve ultrapassar 10:1 (GÓMES, 2011). Uma relação equilibrada entre ômega 6/ômega 3 parece ser importante para reduzir o risco de muitas doenças crônicas (GÓMES, 2011).

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi avaliar os níveis plasmáticos do ácido docosahexaenóico, do ácido eicosapentaenóico, ácido docosapentaenóico e do ácido araquidônico em pacientes com periodontite crônica generalizada e comparar com os níveis de pacientes que tinham apenas gengivite.

METODOLOGIA

Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UERJ (protocolo 2714/2010). Os objetivos do estudo foram explicados e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes foram encaminhados para o Tratamento Odontológico.

Seleção dos participantes

Nesse estudo piloto, foram avaliados 10 indivíduos adultos (≥ 31 anos), independentemente da raça e sexo, portadores de periodontite crônica e 10 indivíduos

portadores de gengivite crônica, classificados de acordo com a Academia Americana de Periodontia (AAP, 1999) (ARMITAGE, 1999), assim como o grau de severidade da periodontite. Os indivíduos com periodontite tinham que ter pelo menos 15 dentes e 4 sítios com perda de inserção ≥ 3 mm associada à presença de bolsa periodontal ≥ 5 mm em dentes diferentes. Os indivíduos com gengivite deveriam apresentar um mínimo de 20 dentes, sem histórico de perda dental por problemas periodontais, sendo que os dentes remanescentes não deveriam apresentar perda de inserção e defeitos ósseos interproximais.

Critérios de Exclusão

Não foram incluídos indivíduos que: 1) possuíam doenças sistêmicas; 2) que faziam uso prolongado de antibióticos, anti-histamínicos, cortisona, hormônios, nifedipina nos seis meses anteriores ao exame periodontal; 3) que fizeram uso de anti-inflamatórios nos 3 meses anteriores ao exame periodontal e 4) que foram submetidos ao tratamento periodontal há menos de um ano do início do estudo.

Exame Periodontal

O exame periodontal incluiu

1. Índice de placa visível; presença ou ausência de placa visível.
2. Índice de sangramento gengival: presença ou ausência de sangramento da margem gengival.
3. Profundidade de sondagem: distância entre a margem gengival e o fundo do sulco/bolsa.
4. Nível de inserção clínica: distância entre a junção amelo-cementária (JCE) e o fundo do sulco/bolsa.
5. Recessão gengival: distância entre a junção amelo-cementária e a margem gengival.

Todos os dentes presentes, com exceção dos terceiros molares, foram examinados. As mensurações foram realizadas em seis sítios por dente (disto-vestibular-DV, vestibular-V, mesio-vestibular-MV, disto-lingual-D, lingual-L e mesio-lingual-ML). Uma sonda periodontal milimetrada (PCP-UNC15, Hu-Friedy®) foi utilizada para realização de todas as medidas e os valores obtidos foram aproximados para o milímetro mais próximo.

Coleta do Sangue

A coleta do material sanguíneo foi realizada no período da manhã. Os pacientes estavam em jejum de 12 horas e foi coletado 20 ml de sangue para análise dos níveis de ácidos graxos poli-insaturados provenientes dos ômega-3 e ômega-6 (EPA, DHA, DPA e AA). Os exames foram realizados no laboratório Diagnósticos Laboratoriais Especializados (DLE), localizado na cidade do Rio de Janeiro.

Análise dos ácidos graxos poli-insaturados provenientes dos ômega-3 e ômega-6: EPA, DHA, DPA e AA.

Os ésteres metílicos dos ácidos graxos foram separados do plasma por gás-líquido de cromatografia gasosa. Após a separação, foram identificados e quantificados por comparação por vezes de retenção com ácidos graxos metil éster padrão (68 A, Nu Chek, Elysian MN, EUA).

Análise Estatística

Os dados foram inseridos em uma Tabela do Excel (Microsoft). Os dados foram testados em relação a sua distribuição de normalidade. Foram utilizados os testes T de Student para a comparação das médias e o qui quadrado para comparação das variáveis categóricas. O nível de significância foi determinado em 5 % (p<0,05). O programa SPSS 15.0 foi utilizado para a análise dos dados.

RESULTADOS

As características clínicas e periodontais dos participantes estão demonstradas na Tabela 1. A amostra foi similar em relação ao gênero, idade dos pacientes e raça (p<0,05). Nessa amostra, os indivíduos com periodontite tinham menos dentes e maior porcentagem de sítios com placa do que os indivíduos com gengivite. Em relação aos parâmetros periodontais, o grupo com periodontite apresentou médias significativamente mais altas de profundidade de sondagem e de nível de inserção.

Tabela 1 – Características clínicas e periodontais dos indivíduos com gengivite e periodontite crônica generalizada moderada

	Gengivite (n= 10)	Periodontite (n= 10)	p
Idade	32,8 (±8,5)	42,5 (± 6,6)	0,052
Mulheres	8	8	0,90
Raça (brancos)	2	4	0,32
Nº Dentes	27 (±1)	24 (±3)	0,03
% Sítios SS	17,8 (±11,6)	17 (±17,9)	0,90
% Sítios com Placa	16,4 (±11,3)	67,7 (±21,4)	<0,001
% Sítios PS < 3mm	98 (± 2,0)	63 (±14,4)	<0,001
% Sítios PS 4-5mm	0	23 (±9,1)	<0,001
% Sítios PS≥ 6mm	0	14 (±10,7)	0,001
% Sítios NI 0-1mm	99 (±1,0)	54 (±15,0)	<0,001
% Sítios NI 2-4mm	0	32 (±9,7)	<0,001
% Sítios NI ≥ 5mm	0	14 (±15,0)	<0,001

OBS.: Os valores estão expressos em média e desvio padrão ou em porcentagem. O Teste T de Student foi utilizado para a comparação das médias e o teste qui-quadrado foi utilizado para comparar as variáveis categóricas. SS= sangramento à sondagem, PS= profundidade de sondagem, NI= nível de inserção.

Os níveis plasmáticos do ácido araquidônico foram significativamente mais altos no grupo com periodontite quando comparado ao grupo com gengivite (p<0,01). Os valores dos outros ácidos graxos poli-insaturados provenientes do ômega-3 e ômega-6 foram similares entre os dois grupos. Os pacientes com periodontite apresentavam a proporção AA/DHA mais alta do que os pacientes com gengivite (p =0,06) (Tabela 2).

Tabela 2 – Níveis plasmáticos dos ácidos graxos poli-insaturados proveniente dos ômega-3 e ômega-6 (EPA, DHA, DPA e AA)

	Gengivite (n= 10)	Periodontite (n= 10)	p
EPA	42,9 (±29,8)	49,0 (± 13)	0,59
DHA	174,4 (±56,6)	236,5 (± 89,1)	0,10
DPA	36,4 (±15,1)	57,0 (±28,6)	0,10
AA	609,0 (±257,2)	1017,3 (±327,5)	0,01
AA/DHA	3,5 (±0,9)	4,40 (± 0,9)	0,06
AA/DPA	19,1 (± 12,0)	19,92 (± 6,7)	0,81
AA/EPA	22,3 (±15,9)	20,89 (±4,1)	0,79

OBS.: Os valores estão expressos em média e desvio padrão (µM/L) ou em porcentagem. O Teste T de Student foi utilizado para a comparação das médias. EPA= ácido eicosapentaenóico, DHA= ácido docosahexaenóico, DPA= ácido docosapentaenóico, AA= ácido araquidônico.

Os gráficos abaixo demonstram a distribuição dos indivíduos com periodontite crônica generalizada moderada e gengivite de acordo com a razão dos ácidos graxos poli-insaturados provenientes dos ômega-3 e ômega-6: EPA, DHA e AA. Tanto na comparação AA/EPA (Gráfico 1) quanto na razão AA/DPA (Gráfico 2) havia um maior número de indivíduos acima da razão aceitável de 10:1.

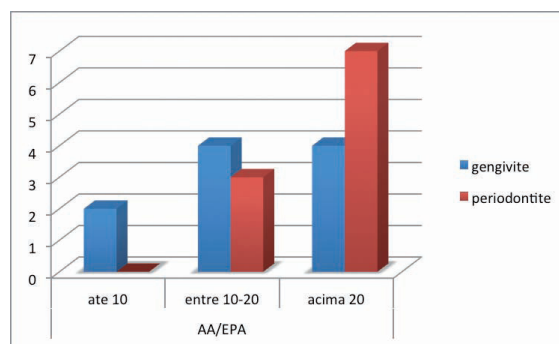


Gráfico 1 – Distribuição dos indivíduos em relação a razão AA/EPA até 10, entre 10 e 20 e acima de

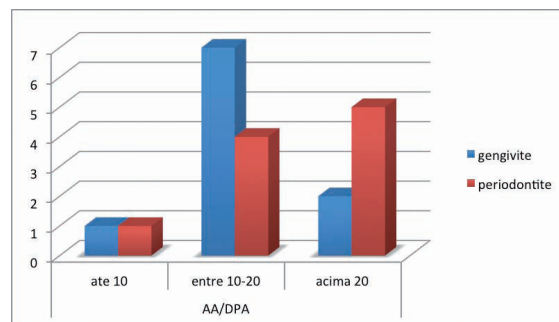


Gráfico 2 – Distribuição dos indivíduos em relação a razão AA/DPA até 10, entre 10 e 20 e acima de 20

DISCUSSÃO

Esse estudo piloto demonstrou que os pacientes com periodontite crônica generalizada moderada apresentavam níveis significativamente mais altos de AA quando comparados aos indivíduos apenas com gengivite. Os metabólitos do AA são elementos importantes na destruição óssea (REQUIRAND, 2000) e a maior parte dos mediadores derivados de AA tem potenciais que agravam a inflamação (OTT, 2011).

Com base nos resultados apresentados, Requirand et al. (2000) relataram que os níveis do AA foram significativamente mais altos para os indivíduos com periodontite quando comparados aos indivíduos com gengivite. Ramirez-Tortosa et al. (2010) também encontraram níveis de AA significativamente mais altos em indivíduos com periodontite. Esses resultados sugerem que níveis séricos mais altos de AA estão envolvidos na patogênese da periodontite. Naqvi et al. (2010) demonstraram a associação entre periodontite e níveis de ácidos graxos ômega 3, DHA, EPA e ácido linoleico e concluiu que quantias maiores de DHA, e menores de EPA foram associadas com menores prevalências de periodontite (ARMITAGE, 1999). Neste estudo, os valores do DHA e do EPA foram similares em ambos os grupos. Além disso, os níveis de EPA em pacientes com gengivite estão muito equivalentes aos pacientes de periodontite.

A taxa ideal ômega 6/ômega 3 é de 4:1-5:1 e não deve ultrapassar 10:1 (GÓMES, 2011). Nesse estudo, 8 indivíduos com gengivite e os 10 indivíduos com periodontite apresentaram uma razão superior a 10 entre AA/EPA e 9 indivíduos com gengivite e 9 indivíduos com periodontite apresentaram uma razão AA/DPA superior a 10. (REQUIRAND, 2000) mostraram que houve diferença significativa nos níveis de ômega 6 (AA) versus ômega 3 (EPA, DHA) nos grupos experimental (composto por pacientes que possuíam perda óssea periodontal) do que no grupo controle, concluindo que existe um desequilíbrio entre ômega 3 e 6 em pacientes comprometidos periodontalmente (REQUIRAND, 2000). Para este estudo, ambos os grupos apresentavam o desequilíbrio. É estabelecido que a relação desproporcional entre esses ácidos graxos poli-insaturados não é benéfica à saúde geral (GÓMES, 2011).

No estudo, não houve diferença em relação a porcentagem de sítios com sangramento à sondagem entre os grupos com gengivite e periodontite crônica generalizada moderada. Isso significa que o grau de inflamação oral era similar nos dois grupos. Talvez essa seja a provável causa dos resultados diferirem dos resultados dos estudos de Requirand et al. (2000) e Naqvi et al. (2010) Essa questão deverá ser investigada em estudos posteriores.

CONCLUSÃO

Indivíduos com periodontite crônica generalizada moderada apresentaram níveis plasmáticos mais elevados do

ácido araquidônico do que indivíduos que tinham apenas gengivite. Os níveis dos ácidos docosahexaenóico, eicosapentaenóico e docosapentaenóico foram similares entre os dois grupos avaliados.

REFERÊNCIAS

1. ARMITAGE, G. C. Development of a Classification System for a Periodontal Diseases and Conditions. **Ann. periodontol.**, Chicago, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.
2. ARTERBURN, L. M.; HALL, E. B.; OKEN, H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. **Am. j. clin. nutr.**, Bethesda, v. 83, n. 6, p. 1467-1476, 2006.
3. CHAPPLE, I. Potential mechanisms underpinning the nutritional modulation of periodontal inflammation. **J. am. dent. assoc.**, Chicago, v. 140, n. 2, p. 178-184, 2009.
4. EL-SHARKAWY, H. et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin. **J. periodontol.**, Indianápolis, v. 81, n. 11, p. 1635-1642, 2010.
5. FLEMMIG, T. F. Periodontitis. **Ann. periodontol.**, Chicago, v. 4, n. 1, p. 32-38, 1999.
6. GÓMES CANDELA, C.; BERMEJO LÓPEZ, L. M.; LORIA KOHEN, V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health. Nutritional recommendations. **Nutr hosp.**, Madrid, v. 26, n. 2, p. 323-329, 2011.
7. HAMAZAKI, K. et al. Fish oil reduces tooth loss mainly through its anti-inflammatory effects? **Med. hypotheses**, Edinburgh, v. 67, n. 4, p. 868-870, 2006.
8. HASTURK, H. et al. Level and Restores Tissue Homeostasis In Vivo 1. **J. immunol.**, Bethesda, v. 179, p. 7021-7029, 2007.
9. KAUR, G. et al. Docosapentaenoic acid (22:5n-3) down-regulates the expression of genes involved in fat synthesis in liver cells. **Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v. 85, n. 3-4, p. 155-161, 2011.
10. NAQVI, A. Z. et al. Omega 3 fatty acids and periodontitis in U.S. adults. **J. am. dietetic assoc.**, Chicago, v. 110, n. 11, p. 1669-1675, 2010.
11. OTT J.; HIESGEN C.; MAYER K. Lipids in critical care medicine. **Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids**. Edinburgh, v. 85, n. 5, p. 267-273, 2011.
12. RAMIREZ-TORTOSA, M. C. et al. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. **Nutr. metab. cardiovasc. dis.**, Milano, v. 20, n. 2, p. 133-139, 2010.
13. REQUIRAND, P. et al. Serum fatty acid imbalance in bone loss: example with periodontal disease. **Clin. nutr.**, Edinburgh, v. 19, n. 4, p. 271-276, 2000.
14. ROSENSTEIN, E. D. et al. Pilot study of dietary fatty acid supplementation in the treatment of adult periodontitis. **Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v. 68, n. 3, p. 213-218, 2003.
15. VAN DYKE, T. E.; VAN WINKELHOFF, A. J. Infection and inflammatory mechanisms. **J. clin. periodontol.**, Copenhagen, v. 40, n. 2009, p. 1-7, 2013.
16. WALL, R. et al. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. **Nutr. rev.**, Washington, v. 68, n. 5, p. 280-289, 2010.

Submetido em: 30.06.2014

Aceito em: 03.03.2015