



CURSO DE ODONTOLOGIA

LAIS FERNANDA FONSECA DE OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DA PERIODONTITE NA COMPOSIÇÃO DO
LEITE MATERNO**

**INFLUENCE OF PERIODONTITIS IN THE COMPOSITION
OF BREAST MILK**

SALVADOR
2019.1

LAIS FERNANDA FONSECA DE OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DA PERIODONTITE NA COMPOSIÇÃO DO
LEITE MATERNO**

**INFLUENCE OF PERIODONTITIS IN THE COMPOSITION
OF BREAST MILK**

Artigo apresentado ao Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dra. Roberta Santos Tunes

Co-Orientador: Prof. Dr. Urbino da Rocha Tunes

SALVADOR

2019.1

AGRADECIMENTOS

“Porque o Senhor dá a sabedoria, e da sua boca vem o conhecimento e o entendimento”

Provérbios 2:6

A Deus, toda honra, glória e louvor para sempre.

Aos meus pais, Jairo e Rejane Oliveira, por serem minhas referências, pelo apoio, amor, atenção e companheirismo para vencer mais esta etapa em minha vida. A vocês dedico esta vitória.

Ao meu irmão Hugo Oliveira e cunhada Adriana Dultra, por sempre me animar e serem meus incentivadores.

A minha vó Socorro, por todas as orações e súplicas.

A meu amor e amigo, Caio Cardoso, por toda paciência, torcida, conselhos e carinho.

A orientadora, Profa. Dra. Roberta Tunes, pelos ensinamentos passados, pelo suporte, compreensão, dedicação e pela brilhante orientação, e ao co-orientador, Prof. Dr. Urbino Tunes, pelo incentivo e ensinamentos transmitidos.

A toda equipe do laboratório Núcleo de Pesquisa e Inovação (NUPI) da EBMSP-Brotas, por toda parceria e aprendizado.

Aos meus amigos, Pedro, Taís, Victória e Marcella pelo convívio de vários anos e pelas palavras carinhosas de força. Aos amigos que ganhei nessa caminhada de faculdade, Elília, Alana, Tainá, Julia, Camila, Arthur, Caroline e Flávia, que me acompanharam e sou agradecida pelos momentos de ajuda, abraços e risadas.

A Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e seu corpo docente.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para essa jornada.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO.....7

METODOLOGIA.....10

REVISÃO DE LITERATURA.....11

**3.1 Importância do leite materno e sua
composição.....11**

**3.2 Alterações imunológicas no leite
materno.....13**

**3.3 Alterações nutricionais no leite
materno.....14**

**3.4 Plausibilidade biológica entre doença periodontal e
aleitamento materno.....17**

DISCUSSÃO.....20

CONSIDERAÇÕES FINAIS.....23

REFERÊNCIAS

ANEXO A - Diretrizes para os autores

RESUMO

Aleitamento materno constitui auxílio para maturidade imune do neonato, além de servir de fonte nutricional, fatores bioativos e microrganismos, contribuindo para proteção contra as infecções e crescimento do bebê. A doença periodontal (DP) é caracterizada por resposta imunoinflamatória do hospedeiro frente à agressão microbiana, resultando na destruição dos tecidos de suporte. Sabe-se que mediadores inflamatórios da infecção periodontal podem agir localmente e à distância, sendo capazes de intervir no parto prematuro e/ou de baixo peso ao nascer, através da via hematogênica. Sabendo-se que a resposta inflamatória pode provocar aumento plasmático de leucócitos, resultando em aumento de células e citocinas secretadas no leite materno (LM), após o parto, a DP poderia influenciar também a qualidade nutricional e imunológica do LM. Este trabalho objetivou revisar a literatura a respeito da associação entre a DP e alterações na composição do LM, buscando embasar cientificamente a plausibilidade biológica desta relação. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Pubmed/Medline e Scielo, de trabalhos publicados preferencialmente nos últimos 10 anos. Não há estudos quanto à influência da periodontite na composição do LM, mas achados na literatura revelam que infecções locais e à distância, podem intervir neste, com aumento da lipólise e mediadores inflamatórios, os quais diminuem ao longo da lactação, sendo seus altos níveis associados a presença de infecções sistêmicas. Diante da capacidade de provocar endotoxemia e aumento de níveis séricos de mediadores inflamatórios alterando a resposta sistêmica, seria plausível sugerir que a periodontite possa alterar também a qualidade do LM fornecido ao recém-nascido.

Palavras-chaves: Doença periodontal; Periodontite; Leite humano; mediadores da inflamação

ABSTRACT

Breastfeeding is aid to neonate's immune maturity, leading as nutritional source, bioactive factors and microorganisms, contributing to protect against infections and growth of the baby. Periodontal disease (PD) is characterized by immunoinflammatory host response to microbial aggression, resulting in tissue destruction. It is known that inflammatory mediators of periodontal infection can act locally and at a distance, being able to influence in preterm labor and/or low birthweight. Speculating that the inflammatory response may result in increased plasma levels of white blood cells, resulting in increase of cells and cytokines secreted in breast milk (BM), after delivery, PD also could influence the nutritional quality and immunological BM. This work aimed to review the literature about the relationship between periodontitis and composition of the BM, seeking to support scientifically the biological plausibility association between both conditions. A search was made in databases Pubmed/ Medline and Scielo, of works published preferably in the last 10 years. There are no studies on the influence of periodontitis on the composition of the BM, but findings in the literature reveal that local and distant infections may influence in this with increased lipolysis and inflammatory mediators, which decrease throughout lactation, being associated with high levels the presence of systemic infections. Given the capacity to cause endotoxemia and increase of serum levels of inflammatory mediators altering the systemic response, it would be plausible to suggest that periodontitis may also alter the quality of BM given to the newborn.

KEY-WORDS: Periodontal disease; Periodontitis; Human milk; Inflammatory Mediators

1. INTRODUÇÃO

O LM é um fluido biológico constituído por componentes celulares, microrganismos, moléculas bioativas, macro e micronutrientes, que auxiliam na maturação do sistema imunológico do neonato, promoção do seu crescimento, desenvolvimento cognitivo, redução da morbimortalidade infantil, e apresentam papel protetor contra o desenvolvimento de doenças alérgicas, infecções, obesidade, diabetes e hipercolesterolemia. Para mãe, a lactação também fornece benefícios, que incluem a proteção contra o câncer de ovário, diabetes mellitus tipo 2, câncer de mama e melhor recuperação pós-parto (1,2). Com relação aos componentes nutricionais do leite, tem-se as proteínas, carboidratos e lipídios, que, em conjunto, apresentam atividade antimicrobiana e imunológica, estando também envolvidos na redução do risco de infecções, crescimento saudável, maturação do sistema gastrointestinal, e promoção do desenvolvimento do sistema nervoso central do neonato (3).

A diversidade de componentes imunológicos, bioquímicos e celulares, presentes no LM, tem capacidade de alterar significativamente o desenvolvimento imune do bebê, bem como sua suscetibilidade à infecção (2,4). Mudanças individuais nos elementos imunológicos têm sido associadas ao tempo decorrido de lactação e o início do aleitamento, integridade estrutural e funcional da mama, fase específica de lactação, saúde da díade mãe-bebê, doenças e alimentação materna (3,5,6). A qualidade nutricional do leite, por sua vez, também pode sofrer variabilidade, visto que mulheres com excesso de peso, apresentaram níveis elevados de ácidos graxos no LM, demonstrando a influência do índice de massa corporal (IMC) na qualidade do mesmo (3).

A literatura atual mostra que algumas infecções locais podem alterar a composição do LM transmitindo os produtos dessas infecções, como bactérias e mediadores inflamatórios, para os neonatos (7,8,9,10). Quando se é identificado o aumento de leucócitos no LM, acima do número geralmente presente em cada fase específica da lactação, é indicativo da presença de infecção na mãe ou no neonato (5,11,12).

Como existe uma interação dinâmica entre a díade mãe-bebê, infecções do trato gastrointestinal e respiratório neste último, também podem provocar alterações no LM, como o aumento da secreção de citocinas e células brancas advindas do sangue materno para o mesmo (5). Por outro lado, citomegalovírus (CMV), herpesvírus, retrovírus RNA, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus T-linfotrópico humano tipo 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2), mostraram-se capazes de serem transmitidos pelo LM, visto que células mononucleares no mesmo, além de terem o papel de proteção, podem realizar o transporte de fragmentos infecciosos da mãe ao neonato, possibilitando a infecção deste (6).

A DP é caracterizada por uma resposta imunoinflamatória do hospedeiro, causada principalmente por bactérias anaeróbias Gram-negativas que colonizam o meio subgingival, e são capazes de produzir inúmeras citocinas pró-inflamatórias, sendo as principais, interleucina 1 beta (IL1- β), fator de necrose tumoral (TNF), prostaglandinas-E2 (PGE2) e interleucina-6 (IL-6). Assim, é sabido que essa resposta do hospedeiro, é a principal responsável pelo colapso periodontal, modulando a reabsorção de osso alveolar assim como a destruição de matriz extracelular da gengiva e do ligamento periodontal (13,14,15,16).

A possibilidade da DP apresentar repercussões sistêmicas é suportada por evidências que mostram níveis elevados de marcadores sistêmicos de inflamação como fibrinogênio, contagem leucocitária e proteína C reativa, em indivíduos com periodontite crônica (PC), quando comparados a indivíduos sem PC (17). Além disso, observaram-se níveis elevados de células T citotóxicas, CD8+, CD28+ e IL-1 β (18) tanto na circulação sistêmica quanto nos sítios locais com DP (19). Essa resposta imunoinflamatória local no periodonto, quando exacerbada, possui a capacidade de ir além dos tecidos, colaborando para agravos sistêmicos (20) tais como, diabetes mellitus (21), doenças cardiovasculares e respiratórias (22), osteoporose (23), pré-eclâmpsia (24), parto prematuro e baixo peso ao nascer (25).

Sabendo-se que a resposta inflamatória pode provocar um aumento plasmático de leucócitos, resultando em aumento de células e citocinas

secretadas no LM, após o parto, seria possível especular que a DP poderia influenciar também a qualidade do LM oferecido ao recém-nato. Sendo assim, este trabalho objetivou revisar a literatura a respeito da associação entre a DP e alterações na composição do LM, buscando embasar cientificamente a plausibilidade biológica desta relação.

2. METODOLOGIA

Foram pesquisados trabalhos científicos no período de Julho de 2017 até Abril de 2019, sendo selecionados preferencialmente aqueles publicados nos últimos 10 anos, escritos na língua portuguesa e inglesa, incluindo revisões de literatura, revisões sistemáticas, relato de caso, estudos transversais, coorte, caso-controle e longitudinais utilizando as bases de dados Pubmed, Medline e Scielo, empregando para a busca os seguintes descritores em português: doença periodontal, periodontite; leite humano; mediadores da inflamação, infecções e seus respectivos descritores em inglês, *periodontal disease, periodontitis, human milk, inflammatory mediators*.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 – IMPORTÂNCIA DO LEITE MATERNO E SUA COMPOSIÇÃO

Os mecanismos de proteção fornecidos pela mãe por meio do líquido amniótico bem como pelo LM são representados por transferência transplacentária de anticorpos e fatores de resistência contra infecções, funcionando como subsídios para o desenvolvimento da maturidade imunológica referente aos períodos fetais e após o nascimento (26).

O leite humano é uma fonte combinada de nutrientes e fatores bioativos que contribuem para o desenvolvimento e crescimento saudável do neonato, promovendo diversos benefícios, tais como diminuição da morbidade e mortalidade e proteção contra infecções específicas durante o período de amamentação (3,10). As citocinas, imunoglobulinas, lactoferrina, quimiocinas, antioxidantes, fatores de crescimento e anti-inflamatórios, prebióticos, probióticos e nutrientes, refletem o aspecto polivalente do leite materno (6,10).

Com relação a parte protéica do LM, tem-se envolvimento nas funções nutricionais e bioativas promovendo o crescimento saudável dos neonatos. As proteínas agem no transporte de nutrientes através de beta-caseína e lactoferrina; no desenvolvimento do intestino por meio de fatores de crescimento; e na absorção de nutrientes pela ação da amilase e lipase bem como na atividade antimicrobiana e imune mediante a ação de IgA, osteopontina, citocinas e lisozimas (3). Quanto aos componentes celulares, os leucócitos proporcionam imunidade ativa frente a patógenos via fagocitose, produzindo fatores bioativos modificando o microambiente do trato digestivo dos neonatos, além de oferecer proteção para glândula mamária diante de um processo infeccioso (6).

No que diz respeito aos carboidratos, o LM é composto por principais açúcares como oligossacarídeos e lactose. Os oligossacarídeos estão envolvidos na proteção contra o risco de enterocolite necrosante, influenciam na ligação de linfócitos, monócitos e neutrófilos na formação de complexos de plaquetas-neutrófilos, e atividade prebiótica, atuando como substratos

metabólicos de bactérias, melhorando assim o crescimento de bactérias benéficas. A lactose, por sua vez, representa uma importante fonte de galactose, promovendo o desenvolvimento do sistema nervoso central (3,26).

Quanto à composição bacteriana, o LM é uma fonte de bactérias comensais e benéficas, incluindo bifidobactérias e produtoras de ácido láctico, que afetam qualitativamente e quantitativamente a microflora intestinal do infante (3). No leite humano são comumente encontradas as espécies de *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, envolvidas no processo de digestão de nutrientes e modulação imunológica, além *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, e *Corynebacterium* ou *Propionibacterium*, sendo estas provavelmente envolvidas na ação de dificultar a colonização do bebê por patógenos mais graves, como *Staphylococcus aureus* (27,28,29). Não está ainda esclarecido o mecanismo pelo qual as bactérias são incorporadas ao LM, especulando-se que seja por uma via enteromamária, pela qual as bactérias do intestino materno podem chegar à glândula mamária pela circulação linfática e sanguínea (3).

Quanto a composição gordurosa do leite, este é uma fonte expressiva de lipídios, envolvidos principalmente no desenvolvimento cerebral do neonato, representando importantes componentes da membrana neuronal (30). A composição do leite varia ao longo da lactação e entre as mulheres, porém todas estas possuem ácidos graxos polinsaturados (AGP) de cadeia longa, que possuem diversos efeitos biológicos e fisiológicos, dentre eles funções de membrana, nutrição infantil e desenvolvimento visual e cognitivo das crianças (31). Os principais ácidos graxos poliinsaturados são o ácido linoleico, ácido α -linoléico, ácido araquidônico e ácido docosahexaenóico, e são os maiores contribuintes do crescimento e desenvolvimento infantil (32).

3.2 – FATORES ASSOCIADOS A ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NO LEITE MATERNO

Mudanças individuais nos elementos imunológicos têm sido associadas ao tempo decorrido de lactação e o início do aleitamento, integridade estrutural e funcional da mama, fase específica de lactação, saúde da díade mãe-bebê, doenças maternas e alimentação materna (3,5,6).

Dentre os estágios de lactação, o colostro, produzido nos primeiros 5 dias de lactação, representa o estágio com maior papel imunológico, apresentando alta concentração de leucócitos, imunoglobulinas (IgA), lactoferrina e fatores de crescimento (3,9,33).

Inicialmente, tem-se uma alta concentração de macrófagos, havendo a diminuição da sua quantidade ao longo da maturação do leite. No entanto, Cacho e Lawrence (33) relataram que os macrófagos têm o papel de fagocitar patógenos sem iniciar uma resposta inflamatória significativa, de modo que o aumento exagerado destes e de leucócitos em geral, não concordante à fase específica da lactação, decorre de infecções maternas ou no recém-nascido.

Segundo Hassiotou e Geddes (34), apesar de elementos do LM como lactoferrina, imunoglobulinas e fatores de crescimento poderem prevenir infecções virais, o mesmo pode representar um vetor infeccioso, devido a capacidade de algumas células terem o potencial em transportar elementos infecciosos livres no leite materno ou presentes no interior destas células, da mãe para o recém-nascido, como HIV, Herpesvírus humano, HTLV-1, HTLV-2 e Citomegalovírus (CMV). Com relação ao CMV, Maschmann et al. (35) demonstraram que as populações celulares predominantes nos estágios iniciais da lactação, foram os granulócitos, sobretudo neutrófilos, e monócitos/macrófagos, e que estes últimos configuraram as células alvo para transmissão do CMV, sobretudo em mães soropositivas de bebês prematuros.

Hunt et al. (7) trazem que algumas infecções podem alterar a qualidade do LM, dentre elas, a mastite, uma infecção local acometendo a glândula mamária. Em seu estudo, comparou-se concentrações totais de lipídios, ácidos graxos livres, fosfolipídios, sódio, concentração de células somáticas e

interleucina-8 (IL-8) no LM proveniente de mamas sintomáticas e assintomáticas de mulheres com mastite. Observou-se o aumento da contagem de células somáticas e IL-8 no LM proveniente de mamas sintomáticas frente ao principal agente etiológico da mastite, o *Staphylococcus aureus*.

Collado et al. (30) observaram que o perfil de citocinas presentes no LM mostrou-se diferente conforme a idade gestacional das parturientes. Nas amostras de leite de mães de bebês prematuros, o leite maduro apresentou maiores níveis de citocinas e proteínas com relação a amostras de parturientes a termo, o que parece ser um comportamento de proteção contra infecções, enquanto que, fatores de crescimento específicos, tais como fatores de crescimento de fibroblasto-6 (FGF-6) e fibroblastos-7 (FGF-7), foram achados e contribuem para o desenvolvimento estrutural e funcional do intestino, incluindo maturação da barreira epitelial. Foi encontrada uma expressão significativa de fatores neurotróficos em amostras de leite maduro de mães com parto pretermo em comparação com à termo.

Segundo Perrin et al. (36), comparando-se amostras de LM de mães entre 11 e 17 meses após o parto com amostras do banco de leite provenientes de mulheres com até um ano pós-parto, verificou-se aumento significativo da concentração de proteína total, imunoglobulina A, lactoferrina, lisozima, oligossacarídeos e sódio, havendo declínio das concentrações de zinco e cálcio nas amostras com mais de um ano, não demonstrando mudanças na quantidade de gordura, lactose, ferro e potássio, comparadas aquelas amostras obtidas até um ano.

3.3 – FATORES ASSOCIADOS A ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS DO LEITE MATERNO

Durante as fases de lactação, o colostro apresenta quantidade de lactose e gordura ainda pequena, tendo papel mais imunológico. Após os primeiros 5 dias de lactação, é gradualmente substituído pelo leite de transição, que perdura por 2 semanas pós-parto, sendo responsável pelo aporte nutricional do bebê, devido ao ganho de vitaminas, gordura, e lactose, que

juntamente com as características do colostro, resultam no suporte e atendimento à demanda de crescimento do neonato. Por fim, tem-se o leite maduro, aquele secretado a partir de 4-6 semanas após o parto, mantendo uma composição constante até o término da lactação (3,9,33).

Ainda sobre Collado et al. (31), não houve alteração em relação ao perfil de ácidos graxos em relação à idade gestacional, com a presença de ômega-3 ácido eicosatrienóico (ETA) e ácido eicosapentaenoico (EPA) apenas em amostras de parturientes pretermo.

Granot et al. (37) colheram amostras de leite de mães de bebês prematuros e a termo para análise do teor de ácidos graxos. Foram coletadas 4-5 dias (colostro) após o parto, e em seguida, 10-15 dias (leite de transição) da última coleta no grupo de mães de prematuros. Verificou-se que embora o ácido palmítico (C16:0) esteja em maior nível nos grupos a termo, ainda assim, não houve alterações significativas demonstrando um teor de gordura total semelhante nos dois grupos, principalmente os ácidos araquidônico (ARA) e docosahexaenóico (DHA). Dessa forma, não detectou a influência da idade gestacional ou idade pós-natal sobre o conteúdo de AGP do leite.

No estudo de Hunt et al. (7), em que se comparou concentrações totais de lipídios, ácidos graxos livres, fosfolipídios, sódio, concentração de células somáticas e interleucina-8 (IL-8) no LM proveniente de mamas sintomáticas e assintomáticas de mulheres com mastite, foi observado também o aumento de ácidos graxos livres em amostras de leite provenientes de mamas com sintomatologia de mastite, mas não foram observadas alterações no total de perfil de lipídios avaliados nas amostras.

A quantidade e tipo de ácidos graxos do leite humano também sofrem alterações de acordo com o estado nutricional materno, e conseqüentemente, pode modificar o padrão nutricional do bebê (3). Fields e Demerath (38) realizaram um estudo demonstrando que mães com índice de massa corporal (IMC) elevado apresentavam concentrações altas de insulina, glicose, IL-6 e TNF no leite materno, que parecem influenciar o armazenamento de gordura e massa magra corporal do recém-nato. Verificou-se também o aumento da concentração de leptina, que é um hormônio peptídico produzido nos

adipócitos e envolvido na regulação do apetite, de modo que estando em maiores níveis no leite materno, poderia diminuir o apetite nos bebês, reduzindo assim a ingestão de leite pelos mesmos.

Kuganathan et al. (39) compararam a dosagem de leptina em leite materno total e desnatado, durante 12 meses de lactação (segundo, quinto, nono e 12^o mês), acompanhando todos os estágios desta. Houve uma variação de 0,2 a 1,47ng/mL de leptina no leite materno, comparado a variação de 0,19 a 0,9ng/mL de leptina na preparação de leite humano desnatado, observando maior concentração de leptina durante todas as fases de lactação no LM total. Entretanto, o estudo não avaliou a associação entre a concentração total de leptina e teor de gordura no leite materno dentro de cada estágio, dificultando maior noção acerca desta relação.

A idade materna pode ser um fator de alteração na composição de ácidos graxos do leite humano. Argov-Argaman et al. (40) investigaram se a composição gordurosa do leite materno sofria influência da idade materna, coletando o colostro e leite de transição de mulheres acima e abaixo de 37 anos. Notou-se que o leite de transição do grupo mais jovem tinha menor teor de gordura total e 10 vezes maior concentração de ômega-6, ácidos graxos como eicosadecanóico e araquidônico. Nas amostras do colostro, não houve diferença na maioria do conteúdo de ácidos graxos entre os grupos, exceto pelas concentrações de ácidos graxos como docosaheptaenóico e mirístico que se mostraram 1,5-10 vezes maior no grupo jovem.

Prentice et al. (41), por sua vez, relataram que alguns componentes do LM podem estar associados ao peso e adiposidade infantil. Diante disso, investigou-se a correlação entre o conteúdo de macronutrientes do leite materno, como carboidratos, gorduras e proteínas, e o crescimento infantil. Por meio de medidas do peso, comprimento e espessura de dobras cutâneas de bebês após o nascimento, e posteriormente, com três e 12 meses de idade, correlacionou-se positivamente a porcentagem de proteína e de lactose do LM, respectivamente, ao IMC e a ganhos de peso e adiposidade até os 12 meses de idade. Diferentemente, a porcentagem dos triglicérides do LM não foi correlacionada a estes mesmos parâmetros. Além disso, não foi observada

uma correlação entre as concentrações dos macronutrientes e o comprimento dos bebês durante o período de crescimento de 12 meses.

3.4 – PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ALEITAMENTO MATERNO

Muitos estudos tem avaliado o impacto sistêmico da DP, visto que a liberação de mediadores inflamatórios, além de produtos e subprodutos bacterianos na corrente sanguínea, modulando a resposta imunoinflamatória local e à distância, têm sido sugeridas como contribuinte para agravos ou progressão de alterações sistêmicas como doenças cardiovasculares (22), diabetes mellitus (21), resistência insulínica (42), bem como infecção do trato respiratório (42) e desfechos gestacionais adversos (25).

Ao avaliar repercussões sistêmicas da infecção periodontal, Cifcibasi et al. (19) mostraram o aumento de linfócitos T citotóxicos CD8+ e CD28+ tanto em amostras de sangue periférico como de sangue de sítios com defeitos periodontais, de pacientes com periodontite crônica ou agressiva comparados a pacientes saudáveis, expondo o potencial de efeitos destrutivos das células de defesa nos tecidos periodontais, e reforçando a capacidade destas células e fatores inflamatórios, ganharem a circulação sanguínea, gerando impacto na resposta imune sistêmica.

A DP tem sido associada com maior risco para doenças cardiovasculares (DCV) e aterosclerose (42). Pussinen et al. (43) efetuou um estudo avaliando a relação entre eventos cardiovasculares com endotoxemia e resposta inflamatória frente a patógenos periodontais bem como se essa relação poderia ser modificada pela inflamação sistêmica em indivíduos com e sem histórico de eventos cardiovasculares. Foram encontrados correlações positivas entre os parâmetros avaliados como concentrações de colesterol total, pressão arterial, circunferência abdominal, IMC com as concentrações de anticorpos contra *Porphyromonas gingivalis* e endotoxinas, e correlação negativa entre os níveis de HDL e os mesmos parâmetros. Níveis de IgG, TNF, proteína C reativa também se mostraram elevados em pacientes com eventos

de DCV, demonstrando assim, que a exposição a patógenos periodontais ou endotoxinas induzem uma resposta inflamatória, levando a aumento do risco para DCV. Já Kampits et al. (44), avaliaram também o impacto da DP no estado sistêmico inflamatório associado à doença arterial coronariana. Foi detectado o aumento sérico de citocinas IL-10, IFN- γ e TNF- α em indivíduos com doença arterial coronariana estável, sendo estas citocinas correlacionadas positivamente a maiores níveis de perdas de inserção clínica e profundidades de sondagem em indivíduos com DP.

Outra alteração sistêmica, que está associada bidirecionalmente com a DP, é o diabetes mellitus, de modo que, enquanto o mesmo aumenta o risco para o desenvolvimento e agravamento da periodontite, esta contribui para elevação do estado inflamatório crônico sistêmico, promovendo o aumento da resistência insulínica, influenciando negativamente o controle glicêmico (42,45). Acharya et al. (46) realizaram um estudo cujo objetivo foi investigar a influência da periodontite com níveis de citocinas sistêmicas em indivíduos com e sem diabetes mellitus tipo 2. Os resultados mostraram que houve diferença estatisticamente significativa nas concentrações de citocinas, sendo significativamente ainda maior no grupo de indivíduos com ambas as condições, apresentando elevação das citocinas TNF, IL-6 e IL-1 β , em comparação aos grupos saudáveis e aqueles apenas com periodontite.

A literatura também aponta a repercussão sistêmica da periodontite nos desfechos gestacionais adversos tais como, nascimento de bebês prematuros ou com baixo peso. A plausibilidade biológica da associação entre ambas as doenças baseia-se nas evidências de que a resposta imune local da DP, com liberação de citocinas IL-1 β , IL-6, PGE2, TNF e metaloproteinases (MMP), ao ganharem a via hematogênica juntamente com patógenos periodontais e seus subprodutos, podem contribuir para indução de uma resposta inflamatória sistêmica por meio do aumento da produção de citocinas, prostaglandinas e proteínas de fase aguda, como PCR. Ao atingirem a barreira fetoplacentária, podem alcançar a placenta, circulação fetal e líquido amniótico, ativando vias de sinalização inflamatórias locais, culminando em ruptura prematura da

membrana ou isquemia placentária, contribuindo para o nascimento de bebês prematuros e/ou com baixo peso ao nascer (14).

Sendo assim, este cenário embasa cientificamente a plausibilidade biológica da relação entre DP e alterações na composição do LM, uma vez que, especulando-se que a inflamação sistêmica materna modulada a partir de mediadores inflamatórios, bactérias e seus produtos, bem como proteínas de fase aguda, provenientes e estimulados, respectivamente, pela resposta imunoinflamatória local associada à DP, possam provocar um aumento plasmático de leucócitos, resultando em aumento de células e citocinas secretadas no LM, após o parto, influenciando a qualidade do leite materno oferecido ao recém-nato.

4. DISCUSSÃO

Não há estudos quanto a influência da DP no LM. O presente trabalho propôs revisar a literatura a respeito da influência da periodontite na composição do LM, visto que, ao mesmo tempo em que estudos sugerem que infecções maternas podem alterar a qualidade nutricional (3) e imunológica (5,6) do LM, outros evidenciam a repercussão sistêmica da periodontite, que, apesar de ser uma doença que acomete localmente os tecidos de suporte dental (17), é capaz de impactar o estado inflamatório sistêmico de baixo grau, por sua natureza imunoinflamatória e microbiológica (42), estando associada a condições sistêmicas, tais como doenças cardiovasculares (22), diabetes (21), resistência à insulina bem como infecção do trato respiratório (42) e desfechos gestacionais adversos (25).

Hassiotou et al. (8) demonstraram que mães acometidas por infecções no período de amamentação apresentaram um aumento específico de leucócitos no LM. Da mesma forma, Hunt et al. (9) identificaram que em parturientes com sinais de mastite, o leite produzido apresentou aumento de lipólise, evidenciado pelo aumento de ácidos graxos, assim como elevada contagem de células somáticas e concentração de IL-8. Riskin et al. (5), também observaram alterações imunológicas na composição do leite de mães de neonatos acometidos por infecções do trato gastrointestinal e respiratório, com o aumento significativo da secreção de citocinas e células brancas do sangue materno, especificamente neutrófilos e macrófagos no leite, e sugerindo que essas doenças nos infantes podem infectar as mães, alterando sua resposta inflamatória sistêmica.

Alguns estudos ainda, demonstraram a transmissibilidade horizontal dos vírus da dengue (47), Zika (48) e HIV (49) pelo LM, por meio da presença de altas concentrações de cargas virais neste, proveniente de mães com quadros virais ativos, sobretudo associados a diagnósticos de mastite e abscesso mamário. Assim, verificam-se as repercussões das infecções bacterianas e virais, tanto maternas como dos lactentes, no LM.

Tem sido sugerido que outros fatores maternos podem influenciar na composição nutricional e imunológica do LM, tais como idade gestacional, em que a prematuridade implica na composição modificada do colostro, reunindo menores quantidades de componentes imunológicos como IgA, IL-10, IL-8 e TNF (50), diferentemente do leite maduro que apresenta maiores níveis de ácidos graxos saturados, citocinas e proteínas comparadas a amostras de parturientes de bebês a termo (30). Do ponto de vista nutricional, não foram detectadas as influências da idade gestacional ou idade pós-natal sobre o conteúdo de AGP do leite, por não haver alterações significativas quanto ao teor de gordura total, principalmente dos ácidos araquidônico (ARA) e docosahexaenóico (DHA), que juntamente com demais AGPs, desempenham papel no desenvolvimento cerebral, cognitivo, visual, no crescimento e resposta imune do neonato (37).

A idade materna se mostrou um fator adicional que pode influenciar a maturação do leite, com relação ao conteúdo e composição de ácidos graxos, ao longo dos estágios de lactação, visto que mulheres mais jovens apresentaram maior concentração de AGP, como eicosadecanóico e araquidônico (ARA) associados à fase de leite de transição, enquanto no colostro, não houve alteração significativa do conteúdo de ácidos graxos, embora os AGPs, como docosahexaenóico (DHA) e mirístico, terem se mostrado em maiores concentrações em mulheres jovens (40). Estes achados demonstraram o maior poder nutritivo do leite materno de parturientes mais jovens.

A literatura verificou o caminho pelo qual o estado nutricional da mãe pode influenciar a composição do LM e, conseqüentemente, o padrão nutricional do bebê, em função do elevado IMC materno com a presença importante de hormônio de regulação de apetite, como a leptina, influenciando negativamente a ingestão de LM pelos recém-nascidos (38,39).

Desse modo, observa-se que esses fatores podem configurar em vieses ou fatores de confundimento tanto no delineamento de estudos que avaliem o impacto da DP na composição do LM, como para a plausibilidade biológica de associação destas condições. Assim, em pesquisas que objetivem avaliar a

influência da DP na constituição do LM, torna-se fundamental a homogeneidade da idade gestacional e materna, do IMC materno, entre os grupos de mães a serem analisados, excluindo-se indivíduos com histórico de infecções bacterianas e virais, verificando-se ainda a necessidade de se especificar a fase de lactação para coleta e análise do LM.

Outros estudos demonstraram a repercussão sistêmica da DP e avaliaram como esta doença localizada pode interferir na progressão e controle de outras doenças sistêmicas, evidenciando aumento de biomarcadores séricos como fibrinogênio, contagem leucocitária, proteína C reativa (17), IL-1 β (18,46), linfócitos T citotóxicos CD8+/CD28+ (19), IL-10, IFN- γ , TNF (44) e IL-6 (46), expondo o potencial efeito destrutivo das células de defesa nos tecidos periodontais, e reforçando a capacidade destas células e fatores inflamatórios, ganharem a circulação sanguínea (17,18,19,42,44,46).

Diante de evidências quanto à associação entre alterações sistêmicas e o caráter imunoinflamatório da DP, provocando endotoxemia e aumento de níveis séricos de mediadores inflamatórios, parece plausível sugerir que a periodontite em mulheres lactantes, modulando a resposta sistêmica destas, possa alterar os componentes nutricionais e imunológicos do LM, comprometendo o desenvolvimento do neonato, e, assim, configurando a plausibilidade biológica desta relação.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise da literatura, as alterações locais e sistêmicas nas lactantes, como estágios de maturação do LM, idade gestacional em que ocorreu resolução da gravidez, estado nutricional, idade, e, sobretudo, infecções maternas interferem diretamente na composição nutricional e qualidade imunológica do LM ofertado ao recém-nascido. Ainda não há estudos sobre a influência da periodontite na modificação da composição imunológica e nutricional do LM, mas a capacidade desta de provocar endotoxemia e aumento de níveis séricos de mediadores inflamatórios alterando diversas respostas sistêmicas, serve de base biológica para a hipótese de que a periodontite possa alterar também os elementos do LM fornecidos ao recém-nascido. Dessa forma, configura-se uma justificativa científica para incentivo e elaboração de estudos analíticos e observacionais para tal comprovação.

REFERÊNCIAS

1. Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. “Omics” in Human Colostrum and Mature Milk: Looking to Old Data with New Eyes. *Nutrients* [serial online]. 2017;9(8):1-24. Disponível em: www.mdpi.com/journal/nutrients.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GWA, Horton S, Krasevec J et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016; 387:475-90.
3. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017; 39(2):47-52.
4. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr*. 2013; 163(6):1592–5.
5. Riskin A, Almog M, Peri R, Halasz K, Srugo I, Kessel A. Changes in immunomodulatory constituents of human milk in response to active infection in the nursing infant. *Pediatr Res*. 2012; 71(2):220-5.
6. Malgorzata WZ, Ewa KH. Cells of human breast milk. *Cell Mol Biol Lett*. 2017; 22:1-11.
7. Hunt KM, Williams JE, Shafii B, Hunt MK, Behre R, Ting R et al. Mastitis Is Associated with Increased Free Fatty Acids, Somatic Cell Count, and Interleukin-8 Concentrations in Human Milk. *Breastfeed Med*. 2013; 8(1):105-10.

8. Hassiotou F, Hepworth AR, Metzger P, Tat Lai C, Trengove N, Hartmann PE et al. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. *Clin Transl Immunology* [serial online]. 2013; 2(4):1-10. Disponível em: www.nature.com/cti.
9. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(1):49–74.
10. Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr*. 2015; 6(3):267–75.
11. Goldman AS, Garza C, Nichols BL, Goldblum RM. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr*. 1982; 100(4):563–7.
12. Jimenez E, de Andres J, Manrique M, Pareja-Tobes P, Tobes R, Martinez-Blanch JF et al. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *J Hum Lact*. 2015; 31(3):406-15.
13. Pattanashetti JI, Nagathan VM, Rao SM. Evaluation of Periodontitis as a Risk for Preterm Birth among Preeclamptic and Non–Preeclamptic Pregnant Women – A Case Control Study. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7(8):1776-8.
14. Ren H, Du M. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth. *Front Immunol* [serial online]. 2017; 8:1-10. Disponível em: www.frontiersin.org
15. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000*. 2017; 75(1):317-29.

16. Harvey JD. Periodontal Microbiology. Dent Clin North Am. 2017; 61(2):253-69.
17. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory disease. Periodontol 2000. 2000; 23:19-49.
18. Sakalauskiene J, Giedrimiene D, Gleiznys D, Gleiznys A, Gleizniene R, Vitkauskiene A. Peripheral Blood Leukocytes Interleukin-1 Beta (IL-1 β) Cytokine Hyper-Reactivity in Chronic Periodontitis. Med Sci Monit. 2016; 22:4323-9.
19. Cifcibasi E, Ciblak M, Kiran B, Badur S, Firatli E, Issever H et al. The Role of Activated Cytotoxic T Cells in Etiopathogenesis of Periodontal Disease: Does It Harm or Does It Heal?. Sci Rep. 2015; (5): 1-8.
20. Cruz SS, Costa MCN, Gomes Filho IS, Vianna MI, Santos CT. Maternal periodontal disease as a factor associated with low birth weight. Rev Saúde Pública. 2005; 39(5):782-7.
21. Llambés F, Arias-Herrera S, Caffesse R. Relationship between diabetes and periodontal infection. World J Diabetes. 2015; 6(7): 927-35.
22. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. Postgrad Med. 2018; 130(1):98-104.
23. Wang C, McCauley LK. Osteoporosis and Periodontitis. Curr Osteoporos Rep. 2016; 14(6): 284-91.

24. Ha JE, Jun JK, Ko HJ, Paik DI, Bae KH. Association between periodontitis and preeclampsia in never-smokers: a prospective study. *J Clin Periodontol.* 2014; 41(9):869-74.
25. Varadan M, Ramamurthy J. Association of Periodontal Disease and Pre-term Low Birth Weight Infants. *J Obstet Gynaecol India.* 2015; 65(3):167-71.
26. Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Med Bras.* 2016; 62(6):584-93.
27. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jimenez E, Martín ML et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003; 143:754-8.
28. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010; 465:346-9.
29. Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol.* 2016; 7(492):1-9.
30. Collado MC, Santaella M, Mira-Pascual L, Martínez-Arias E, Khodayar-Pardo P, Ros G et al. Longitudinal Study of Cytokine Expression, Lipid Profile and Neuronal Growth Factors in Human Breast Milk from Term and Preterm Deliveries. *Nutrients.* 2015; (7): 8577-91.
31. Meneses F, Torres AG, Trugo NM. Essential and long-chain polyunsaturated fatty acids status and fatty acid composition of breast milk of lactating adolescents. *Br J Nutr.* 2008; 100(5): 1029-37.

32. Bokor S, Koletzko B, Decsi T. Systematic review of fatty acids composition of human milk from mothers of preterm compared to full-term infants. *Ann Nutr Metab.* 2007; 51(6): 550-6.
33. Cacho NT, Lawrence RM. Innate Immunity and Breast Milk. *Front Immunol* [serial online]. 2017; 8:1-10. Disponível em: www.frontiersin.org
34. Hassiotou F, Geddes DT. Programming of appetite control during breastfeeding as a preventative strategy against the obesity epidemic. *J Hum Lact.* 2014; 30(2):136-42.
35. Maschmann J, Goelz R, Witzel S, Strittmatter U, Steinmassl M, Jahn G, Hamprecht K. Characterization of human breast milk leukocytes and their potential role in cytomegalovirus transmission to newborns. *Neonatology.* 2015; 107:213-9.
36. Perrin MT, Fogleman AD, Newburg DS, Allen JC. A longitudinal study of human milk composition in the second year postpartum: implications for human milk banking. *Matern Child Nutr.* 2017;13(1):1-12.
37. Granot E, Ishay-Gigi K, Malaach L, Flidel-Rimon O. Is there a difference in breast milk fatty acid composition of mothers of preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(5):832-5.
38. Fields DA, Demerath EW. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF- α in human breast-milk with infant growth and body composition. *PediatrObes.* 2012; 7(4): 304-12.

39. Kugananthan S, Lai CT, Gridneva Z, Mark PJ, Geddes DT, Kakulas F. Leptin Levels Are Higher in Whole Compared to Skim Human Milk, Supporting a Cellular Contribution. *Nutrients*. 2016; 8(11):1-13.
40. Argov-Argaman N, Mandel D, Lubetzky R, Hausman Kedem M, Cohen BC, Berkovitz Z et al. Human milk fatty acids composition is affected by maternal age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(1):34-7.
41. Prentice P, Ong KK, Schoemaker MH, Tol EA, Vervoort J, Hughes IA, et al. Breast milk nutrient content and infancy growth. *Acta Pædiatrica* 2016. 105: 641–7.
42. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Asadi H, Ojcius DM. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019; 42(1):27-35.
43. Pussinen JP, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, Immune Response to Periodontal Pathogens, and Systemic Inflammation Associate with Incident Cardiovascular Disease Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(6):1433-9.
44. Kampits C, Montenegro MM, Ribeiro IW, Furtado MV, Polanczyk CA, Rosing CK et al. Periodontal disease and inflammatory blood cytokines in patients with stable coronary artery disease. *J Appl Oral Sci*. 2016; 24(4):352-8.
45. Zhou X, Zhang W, Liu X, Zhang W, Li Y. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. *Arch Oral Biol*. 2015; 60(4):667-74.

46. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Cytokine ratios in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(4):277-8.
47. Barthel A, Gourinat AC, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? *Clin Infect Dis*. 2013; 57(3):415-7.
48. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet*. 2016; 387(10023):1051. Disponível em: <https://www.thelancet.com/>
49. Semrau K, Kuhn L, Brooks DR, Cabral H, Sinkala M, Kankasa C et al. Dynamics of breast milk HIV-1 RNA with unilateral mastitis or abscess. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 62(3):348-55.
50. Castellote C, Casillas R, Ramírez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *J. Nutr*. 2011; 141:1181-87.

ANEXO A – Diretrizes para Autores

INSTRUÇÕES GERAIS

1. O manuscrito deverá ser escrito em idioma português, de forma clara, concisa e objetiva.

2. O texto deverá ter composição eletrônica no programa Word for Windows (extensão doc.), usando-se fonte Arial, tamanho 12, folha tamanho A4, espaço 1,5 e margens de 3 cm, perfazendo um máximo de 15 páginas, excluindo referências, tabelas e figuras.

3. O número de tabelas e figuras não deve exceder o total de seis (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).

4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.

5. Todas as abreviaturas devem ser escritas por extenso na primeira citação.

6. Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

1. Página de rosto

1.1 Título: escrito no idioma português e inglês.

1.2 Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.

1.3 Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone.

1.4 Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada. Observação: A página de rosto será removida do arquivo enviado aos avaliadores.

2. Resumo estruturado e palavras-chave (nos idiomas português e inglês)

2.1 Resumo: mínimo de 200 palavras e máximo de 250 palavras, em idioma português e inglês (Abstract). O resumo deve ser estruturado nas seguintes divisões: - Artigo original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão (No Abstract: Purpose, Methods, Results, Conclusions). - Relato de caso: Objetivo, Descrição do caso, Conclusão (No Abstract: Purpose, Case description, Conclusions). - Revisão de literatura: a forma estruturada do artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória.

2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou do Index Medicus.

3. Texto

3.1 Artigo original de pesquisa: deve apresentar as seguintes divisões: Introdução, Metodologia (ou Casuística), Resultados, Discussão e Conclusão.

- Introdução: deve ser objetiva e apresentar o problema, justificar o trabalho e fornecer dados da literatura pertinentes ao estudo. Ao final deve apresentar o(s) objetivo(s) e/ou hipótese(s) do trabalho.

- Metodologia (ou Casuística): deve descrever em seqüência lógica a população/amostra ou espécimes, as variáveis e os procedimentos do estudo com detalhamento suficiente para sua replicação. Métodos já publicados e consagrados na literatura devem ser brevemente descritos e a referência original deve ser citada. Caso o estudo tenha análise estatística, esta deve ser descrita ao final da seção.

Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais, como a Declaração de Helsinki.

O número de registro do projeto de pesquisa no SISNEP/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar.

- Resultados: devem ser escritos no texto de forma direta, sem interpretação subjetiva. Os resultados apresentados em tabelas e figuras não devem ser repetidos no texto.

- Discussão: deve apresentar a interpretação dos resultados e o contraste com a literatura, o relato de inconsistências e limitações e sugestões para futuros estudos, bem como a aplicação prática e/ou relevância dos resultados. As inferências, deduções e conclusões devem ser limitadas aos achados do estudo (generalização conservadora).

- Conclusões: devem ser apoiadas pelos objetivos e resultados.

3.2 Relatos de caso: Devem ser divididos em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s) e Discussão.

4. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio financeiro de organização de apoio de fomento e o número do processo devem ser mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.

5. Referências: Deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group), disponível no seguinte endereço eletrônico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

a. As referências devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto e citadas entre parênteses: (1), (3,5,8), (10-15).

b. Em citações diretas no texto, para artigos com dois autores citam-se os dois nomes. Ex: "De acordo com Santos e Silva (1)...". Para artigos com três ou mais autores, cita-se o primeiro autor seguido de "et al.". Ex: "Silva et al. (2) observaram...".

c. Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.

d. A lista de referências deve ser escrita em espaço 1,5, em sequência numérica. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de “et al.”.

e. As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

f. O estilo e pontuação das referências devem seguir o formato indicado abaixo

Artigos em periódicos: Wenzel A, Fejerskov O. Validity of diagnosis of questionable caries lesions in occlusal surfaces of extracted third molars. *Caries Res* 1992;26:188-93.

Artigo em periódicos em meio eletrônico: Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* [serial on the Internet]. 2005 Jul [cited 2006 June 12];32:789-97. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2005.00765.x>

Livro: Paiva JG, Antoniazzi JH. *Endodontia: bases para a prática clínica*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Capítulo de Livro: Basbaum AI, Jessel TM, The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of neural science. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.

Dissertações e Teses: Polido WD. A avaliação das alterações ósseas ao redor de implantes dentários durante o período de osseointegração através da radiografia digital direta [tese]. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

Documento eletrônico: Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. Histopathology [monograph online]. Houston: Addison Books; 1998. [Acesso em 2001 jan. 27]. Disponível em <http://www.list.com/dentistry>.

Observações: A exatidão das citações e referências é de responsabilidade dos autores. Não incluir resumos (abstracts), comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

6. Tabelas: As tabelas devem ser construídas com o menu “Tabela” do programa Word for Windows, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem de citação no texto (exemplo: Tabela 1, Tabela 2, etc) e inseridas em folhas separadas após a lista de referências. O título deve explicativo e conciso, digitado em espaço 1,5 na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé,

identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *,†, ‡, §, ||, **, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. O desvio-padrão deve ser expresso entre parênteses.

7. Figuras: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros, etc) serão consideradas como figuras. Devem ser limitadas ao mínimo indispensáveis e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que são citadas no texto (exemplo: Figura 1, Figura 2, etc). As figuras deverão ser inseridas ao final do manuscrito, após a lista das legendas correspondentes digitadas em uma página única. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas existentes na figura.

a. As fotografias e imagens digitalizadas deverão ser coloridas, em formato tif, gif ou jpg, com resolução mínima de 300dpi e 8 cm de largura.

b. Letras e marcas de identificação devem ser claras e definidas. Áreas críticas de radiografias e microfotografias devem estar isoladas e/ou demarcadas. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

c. Partes separadas de uma mesma figura devem ser legendadas com A, B, C, etc. Figuras simples e grupos de figuras não devem exceder, respectivamente, 8 cm e 16 cm de largura.

d. As fotografias clínicas não devem permitir a identificação do paciente. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatório o envio de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

e. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos.

f. OS CASOS OMISSOS OU ESPECIAIS SERÃO RESOLVIDOS PELO
CORPO EDITORIAL



CURSO DE ODONTOLOGIA

LAIS FERNANDA FONSECA DE OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DA PERIODONTITE NA COMPOSIÇÃO
NUTRICIONAL DO LEITE MATERNO: ESTUDO PILOTO
INFLUENCE OF PERIODONTITIS IN THE NUTRITIONAL
COMPOSITION OF BREAST MILK: PILOT STUDY**

SALVADOR
2019.1

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO.....43

METODOLOGIA.....45

2.1- Seleção dos pacientes.....45

2.2 - Avaliação periodontal46

2.3 - Avaliação do Leite Materno47

2.3.3 - Determinação dos ácidos graxos em amostras de

leite materno.....47

RESULTADOS.....50

CONCLUSÃO.....53

REFERÊNCIAS

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética

ANEXO B – Questionário e ficha periodontal

RESUMO

A doença periodontal (DP), apesar de ser uma infecção local, age à distância, através de mediadores inflamatórios, por via hematogênica, podendo contribuir para várias alterações sistêmicas. Não há estudos sobre sua influência na composição imunológica e nutricional do leite materno (LM), mas sabe-se que mediadores inflamatórios diminuem ao longo da lactação, sendo a elevação destes associados à presença de infecções sistêmicas, provocando aumento plasmático de leucócitos, resultando em aumento de células e citocinas no LM, após o parto. Este estudo objetivou avaliar a influência da periodontite na qualidade nutricional do LM. Lactantes foram divididas em 2 grupos de mães de crianças com peso ≥ 2500 g e com ≥ 37 semanas de gestação com ou sem periodontite. Após exame periodontal, foram classificadas com ou sem periodontite, registrando-se índice de placa, profundidade de sondagem, posição da margem gengival, nível de inserção clínica, e sangramento à sondagem. Amostras de 10ml de leite foram coletadas, no período de 30 a 180 dias após o parto, com uma bomba eletrônica, sendo transportadas a -4°C por período máximo de 2 horas até o laboratório, centrifugadas a 3500 g por 10-20 minutos, obtendo-se parte gordurosa e sorológica do leite, e, posteriormente, armazenadas a -80°C para avaliação dos ácidos graxos, por cromatografia gasosa. Analisou-se cromatogramas independentes de 6 mulheres com periodontite e 3 sem periodontite. Pôde-se observar 16 picos no cromatograma, notando o aumento em mulheres com periodontite dos três picos predominantes. Apesar de não encontrar diferenças estatísticas significativas, observou-se a possibilidade de existir diferenças nos perfis de ácidos graxos do LM de mulheres com periodontite.

Palavras-chaves: periodontite; inflamação; leite humano; ácidos graxos

ABSTRACT

Periodontal disease (PD), despite being a local infection, acts at a distance through inflammatory mediators and may contribute to several systemic alterations. There are no studies on its influence on the immunological and nutritional composition of breast milk (BM), but it is known that inflammatory mediators decrease during lactation, being elevated by the presence of systemic infections, causing a leukocyte increase in plasma, resulting in increase of cells and cytokines in the BM, after childbirth. This study aimed to evaluate the influence of periodontitis on the nutritional quality of BM. Women of motherhood were divided into 2 groups of mothers of children weighing $\geq 2,500$ g and ≥ 37 weeks gestation with or without periodontitis. After periodontal examination, they were classified with or without periodontitis, registering plaque index, depth of probing, position of the gingival margin, level of clinical insertion, and bleeding on probing. Samples of 10ml of milk were collected between 30 and 180 days postpartum with an electronic pump, being transported at -4°C for a maximum of 2 hours to the laboratory, centrifuged at 3500 g for 10-20 minutes, obtaining the fat and serological part of the milk, and later, stored at -80°C for the evaluation of fatty acids, by gas chromatography. Independent chromatograms of 6 women with periodontitis and 3 without periodontitis were analyzed. It was possible to observe 16 peaks in the chromatogram, noting the increase in women with periodontitis from the three predominant peaks. Although there were no statistically significant differences, it was observed the possibility of differences in the fatty acid profiles of the BM of women with periodontitis.

Keywords: Periodontitis; Inflammation; human milk; fatty acids

1. INTRODUÇÃO

O LM é um fluido biológico constituído por componentes celulares, microrganismos, moléculas bioativas, macro e micronutrientes, que auxiliam na maturação do sistema imunológico do neonato, promoção do seu crescimento, desenvolvimento cognitivo, redução da morbimortalidade infantil, além de apresentar papel protetor contra o desenvolvimento de doenças alérgicas, infecções, obesidade, diabetes e hipercolesterolemia (1,2). Com relação aos componentes nutricionais do leite, tem-se as proteínas, carboidratos, e lipídios, que, estão envolvidos no crescimento saudável, atividade antimicrobiana e imune, maturação do sistema gastrointestinal, redução do risco de infecções e promoção do desenvolvimento do sistema nervoso central (3).

Mudanças individuais nos elementos imunológicos têm sido associadas ao tempo de lactação e início do aleitamento, integridade estrutural e funcional da mama e fase específica de lactação (3,4,5). A qualidade nutricional do leite também sofre variabilidade de acordo com a idade materna (6), e com o estado nutricional materno, visto que mulheres com excesso de peso, apresentaram níveis elevados de ácidos graxos no LM, demonstrando que o índice de massa corporal (IMC) (3), também é capaz de modificar a qualidade do leite.

A literatura atual mostra que algumas infecções locais podem alterar a composição do LM transmitindo os produtos dessas infecções, como bactérias e mediadores inflamatórios, para os neonatos (7,8,9,10). Quando é identificado um aumento de leucócitos no LM, acima do número geralmente presente em cada fase específica da lactação, é indicativo da presença de infecção na mãe ou no neonato (5,8,11).

Além disso, existe uma interação dinâmica entre a díade mãe-bebê, em que infecções do trato gastrointestinal e respiratório neste último, também podem provocar alterações no LM, como o aumento da secreção de citocinas e células brancas do sangue para o mesmo (5). Por outro lado, os vírus, como citomegalovírus (CMV), herpesvírus, retrovírus RNA, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus T-linfotrópico humano tipo 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2), também se mostraram capazes de serem transmitidos pelo LM,

visto que células mononucleares no mesmo, além de terem o papel de proteção, podem realizar o transporte de fragmentos infecciosos da mãe ao neonato, possibilitando a infecção deste (6).

A possibilidade da DP apresentar repercussões sistêmicas é suportada por evidências que mostram níveis elevados de marcadores sistêmicos de inflamação como fibrinogênio, contagem leucocitária e proteína C reativa, em indivíduos com periodontite crônica, quando comparados a indivíduos sem a doença (12). Além disso, observaram-se níveis elevados de células T citotóxicas, CD8+, CD28+ e IL-1 β (13) tanto na circulação sistêmica quanto nos sítios locais com doença periodontal (14). Essa resposta imunoinflamatória local no periodonto, quando exacerbada, possui a capacidade de ir além dos tecidos, colaborando para agravos sistêmicos (15) tais como, diabetes mellitus (16), doenças cardiovasculares e respiratórias (17), osteoporose (18), pré-eclâmpsia (19), parto prematuro e baixo peso ao nascer (20).

Sabendo-se que a resposta inflamatória pode provocar um aumento plasmático de leucócitos, resultando em aumento de células e citocinas secretadas no LM, após o parto, a DP poderia influenciar também a qualidade do LM oferecido ao recém-nato. Sendo assim, este trabalho objetivou avaliar a influência da periodontite na composição nutricional do LM, correlacionando os níveis de ácidos graxos com a presença de periodontite nas parturientes.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 – SELEÇÃO DOS PACIENTES

Estudo piloto com parturientes da maternidade referência Prof. José Maria de Magalhães Neto, Salvador - Bahia, considerando as que estiveram internadas para a resolução da gestação nos dias da semana previstos para as avaliações odontológicas, além das lactantes atendidas no ambulatório docente-assistencial de puericultura da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)-Brotas, fizeram parte deste projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da EBMSP, sob número CAAE 15723513.0.0000.5544/Parecer - 2915539.

As gestantes que chegaram à maternidade no dia do parto, com ausência de sinais e sintomas de trabalho de parto iminente, além das lactantes selecionadas no ambulatório previamente citado, foram informadas da pesquisa, explicando os objetivos, riscos e benefícios aos quais estariam expostas, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras do Conselho Nacional de saúde (Resolução nº 466/12), e concordando, assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, sendo, então, submetidas à entrevista por meio de questionário para obtenção de dados referentes à identificação, condições sócio demográficas, história médica e odontológica, e dados físicos e antropométricos, além do preenchimento de dados referentes ao tipo de parto, média de pressão arterial (PA), IMC, semana de conclusão da gestação, histórico de prematuridade, sexo e peso do neonato, além de submetidas às avaliações periodontais.

A amostra foi dividida em: grupo 1, mães de criança com peso superior a 2500g e 37 ou mais semanas de gestação com diagnóstico de periodontite; e grupo 2, mães de criança com peso superior a 2500g e 37 ou mais semanas de gestação sem diagnóstico de periodontite. Foram incluídas no estudo mulheres entre 18 e 35 anos, com a presença de pelo menos 10 dentes na boca, além dos restos radiculares e terceiros molares, e que tiveram o parto realizado nos

dias da semana previstos para a realização da avaliação odontológica, na unidade hospitalar.

Foram excluídas do estudo mulheres fumantes; com alguma condição sistêmica que justificasse profilaxia antibiótica antes da sondagem periodontal; com diagnóstico do vírus da imunodeficiência humana (HIV), sífilis, HTLV, hepatite B, citomegalovírus, toxoplasmose ou rubéola durante a gestação; diabetes prévia à gestação ou diabetes gestacional; ou infecção urinária. Estes dados foram verificados e confirmados no prontuário médico e/ou caderneta do pré-natal da parturiente.

2.2 – AVALIAÇÃO PERIODONTAL

O exame periodontal foi realizado por um mesmo cirurgião-dentista, previamente calibrado e cego para os dados adquiridos no questionário, no máximo após 72 horas de realizado o parto, sob condições de iluminação e assepsia adequadas, estando as pacientes em posição de decúbito dorsal. Enquanto as lactantes atendidas no ambulatório da EBMSB-Brotas, foram submetidas ao exame periodontal, no ambulatório docente-assistencial de Odontologia da EBMSB-Cabula. O exame foi realizado com sonda manual (PCPUNC 15, Hufriedy – Jacarepaguá RJ/Brasil), em 6 sítios por dente (MV, V, DV, ML, L, DL), para registro dos seguintes parâmetros clínicos: ausência ou presença do biofilme, verificada dicotomicamente (adaptado de Løe, 1967); sangramento à sondagem (SS), verificado dicotomicamente; profundidade de sondagem (PS) - distância da margem gengival à base do fundo de sulco ou bolsa; posição da margem gengival (MG) - localização da margem gengival em relação à posição da junção cimento-esmalte (JCE) e nível de inserção clínica (NIC) - determinado através da PS e localização da MG em relação à posição da JCE. Todo o exame periodontal foi realizado por uma examinadora calibrada (DCM). Os dados da calibração interexaminador foi submetido ao coeficiente de correlação intraclasse 0,96 em PS e 0,97 em NIC, indicando um nível excelente de reprodutibilidade, e ao coeficiente de Lin 0,95 em NIC, indicando um nível substancial de reprodutibilidade.

Após a avaliação dos dados periodontais, as pacientes foram classificadas com ou sem periodontite crônica, conforme os critérios de Gomes-Filho (21): periodontite crônica: presença de pelo menos quatro dentes com um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm e NIC maior ou igual a 3mm no mesmo sítio, além da presença de sangramento a sondagem. Aquelas parturientes que não se encaixavam nos critérios descritos acima foram consideradas como sem periodontite crônica.

2.3 – AVALIAÇÃO DO LEITE MATERNO

As amostras de leite foram coletadas das mães que declararam que seus filhos estavam sendo amamentados com LM, independente do grupo as quais pertenciam, no período de 30 a 180 dias após o parto. Foram coletadas amostras de 10ml de leite, provenientes de uma única mama, previamente higienizada com clorexidina 0,5% e sem sinais de infecção local, com o auxílio de uma bomba eletrônica (Confort G-Tech, Accumed, Zhejiang, China). As amostras foram transportadas a -4°C por um período máximo de 2 horas até o laboratório Núcleo de Pesquisa e Inovação (NUPI) da EBMSP – Brotas, onde foram centrifugadas duas vezes, subsequentes, a 3500 g por 10-20 minutos para obtenção da parte gordurosa e do soro do leite. Após essa etapa de centrifugação, o remanescente foi armazenado a -80°C para avaliação dos ácidos graxos, por cromatografia gasosa (CG), realizados no laboratório.

2.3.3 - Determinação dos ácidos graxos em amostras de leite materno

A extração de lipídios de LM e produção de ésteres metílicos de ácidos graxos baseou-se no método descrito por Ostermann et al. (22) com adaptações. Uma amostra de 100µL de leite humano foi colocada em um tubo de eppendorf (1,5 mL), com acréscimo de 300µL de metanol (MEOH), seguido de homogeneização por vortex por 30 segundos, 600µL de éter metil-terc-butílico (MTBE) foi adicionado e homogeneizado por vortex por 1,5 minutos, e

finalmente, colocou-se 300 μ L de acetato de amônio a 0,15 mM, com homogeneização por vortex por 30 segundos. A amostra foi centrifugada a 3500 g por 5 minutos, sendo coletada a fase orgânica e colocada em um novo tubo de eppendorf, previamente pesado. Após secagem do solvente orgânico em capela de exaustão, os tubos foram novamente pesados para auferir a massa de lipídeos extraídos.

As amostras de lipídios extraídas do leite humano foram derivatizadas visando a formação de ésteres metílicos de ácidos graxos. Os tubos com extrato lipídico seco foram acrescidos de 600 μ L de cloreto de acetila em metanol (1:9) e 400 μ L de hexano, seguido de homogeneização por vortex para ressuspensão e completa dissolução da amostra. A solução obtida foi transferida para um tubo de vidro de aproximadamente 30 mL, o qual sofreu aquecimento em banho maria por 1 hora à temperatura de 80°C a 90°C. Após o banho maria, esperou-se a amostra esfriar por 10 minutos em temperatura ambiente, transferindo-a em seguida para um tubo eppendorf por decantação. A este novo tubo, adicionou-se 750 μ L de carbonato de sódio (0,44 M), seguindo de homogeneização por vortex por 4 minutos e centrifugação a 3500 g por 5 minutos. A fase orgânica (parte superior) foi transferida para um novo tubo de vidro, onde o solvente foi evaporado. Para reconstruir a amostra foi utilizado 50 μ L de MEOH/MTBE (1:9), e posteriormente, colocado em um tubo próprio para cromatografia gasosa (CG).

A CG foi realizada em uma coluna capilar Agilent J&W Factorfour VF-5MS (60m x 0,25mm x 0,25 μ m) utilizando, um cromatógrafo Focus GC (Thermo Scientific) equipado com um detector por ionização de chamas (Flame Ionizing Detector - FID). A separação cromatográfica utilizando o seguinte gradiente de temperatura foi utilizado: 70°C por 2 minutos; 70-260°C utilizando rampa de 10°C por minuto (2-21 minutos aproximadamente); 260°C por 10 minutos (31 minutos aproximadamente). O gás Hélio foi utilizado como carreador em fluxo constante de 1,5ml/minuto. O "Inlet" (câmara de injeção) foi mantido a 300°C e 6 μ L da amostra foram injetados manualmente, em modo "split" com razão de 1:10. O detector por ionização de chamas foi mantido a 300°C com fluxo de gases (hidrogênio, ar sintético, nitrogênio) padrão do

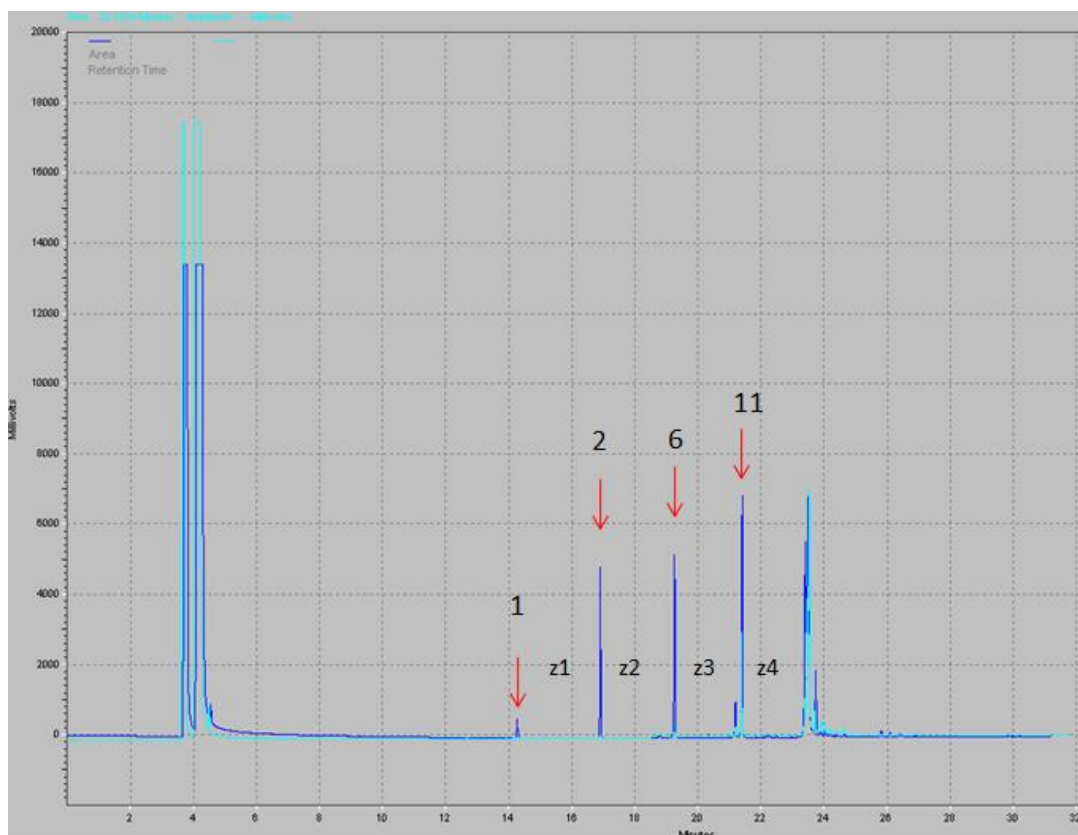
aparelho. Sob essas condições, foi possível identificar 16 picos discretos para amostras de leite humano. Os cromatogramas foram normalizados e integrados pelo software ChromaQuest 5.0, utilizando um pico interno como normalizador. Médias de desvios padrões foram calculados para lactantes com e sem periodontite.

3. RESULTADOS

Os resultados encontrados para as análises de ácidos graxos do leite materno de mulheres com e sem periodontite foram apresentados em caráter preliminar. Trata-se de um estudo piloto para o estabelecimento de um protocolo consistente para análise de ácidos graxos em amostras biológicas. Foram encontradas diversas dificuldades técnicas neste processo, incluindo a inadequação e acesso à insumos necessários para o sucesso destes experimentos em tempo hábil. A título de exemplo, ainda será necessária a caracterização de cada pico estudado nos cromatogramas analisados para realizar a correspondência com padrões bioquímicos conhecidos, e a identificação da natureza de cada ácido graxo encontrado. O número de amostras analisadas também é de caráter insuficiente para garantir a robustez dos resultados encontrados. No entanto, justifica-se relatar os achados, por este processo contribuir para diversas linhas de pesquisa na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, lançando a instituição em uma nova era voltada para pesquisa experimental.

Para determinação dos picos estudados, foram utilizados como referência cromatogramas dos dois grupos testes. Através da comparação destes dados, identificou-se 16 picos de maneira arbitrária que permitisse o estudo de diferenças entre estes dois grupos (**Figura 1**).

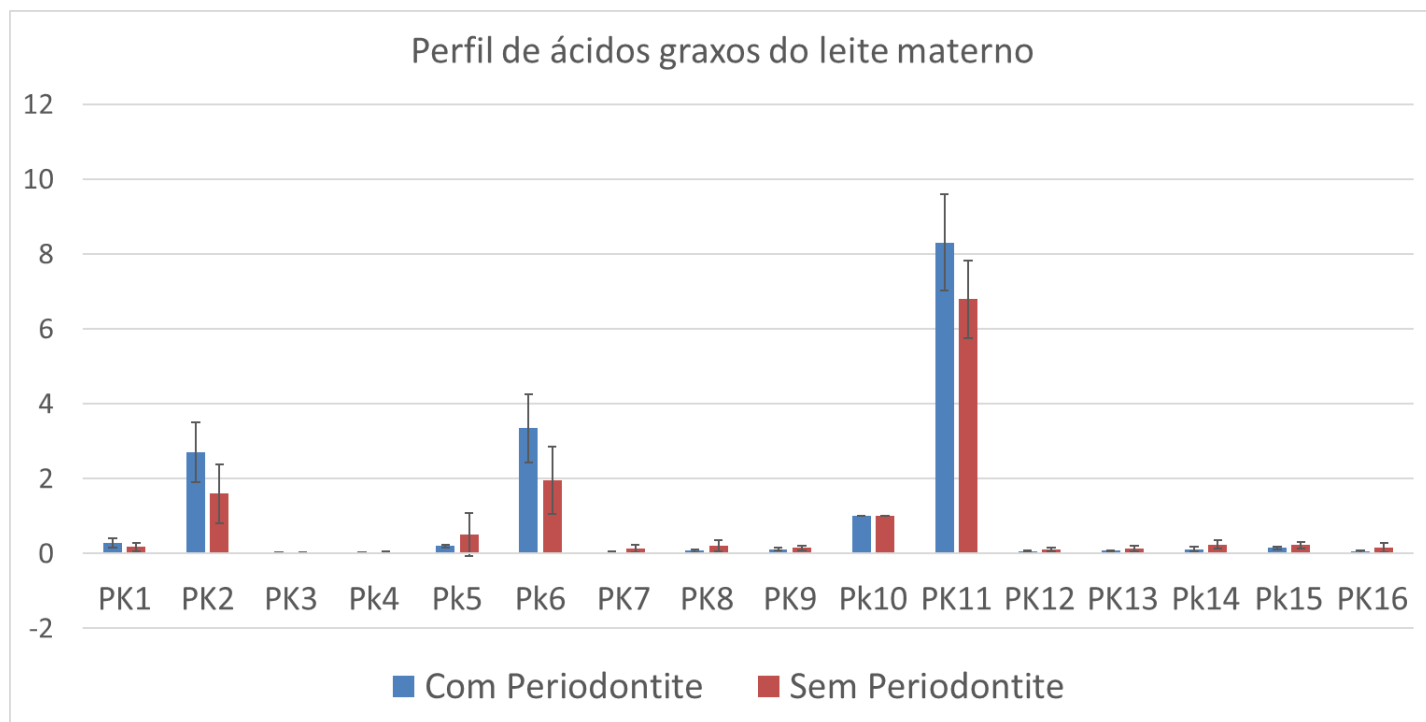
Figura 1. Análise preliminar de cromatogramas de leite materno humano (Tempo X Intensidade do detector) - Determinação de picos para análise



*Linha azul escuro - amostra de leite de paciente com periodontite

**Linha azul claro – amostra de leite de paciente sem periodontite

Foram analisados 6 cromatogramas independentes de mulheres com periodontite e 3 cromatogramas de mulheres sem periodontite. Apesar da ausência de um controle interno, usualmente um ácido graxo (C:23 – ácido tricosanóico) ausente em amostras de leite, utilizou-se três estratégias diferentes de normalização dos picos encontrados. Neste estudo, apresentou-se a estratégia de normalização utilizando um pico escolhido de maneira arbitrária (PK10). Pôde-se observar diferenças entre diversos picos, ressaltando o aumento nas mulheres com periodontite dos três picos predominantes (**Figura 2**).

Figura 2. Perfil de ácidos graxos do leite materno (Picos X intensidade relativa)

4. CONCLUSÃO

Diante das limitações do estudo, apesar de não terem sido encontradas diferenças estatísticas significativas entre o grupo controle e teste, e considerando o reduzido número de amostras testadas, observou-se a possibilidade de existirem alterações nos perfis de ácidos graxos do leite materno de mulheres com periodontite.

REFERÊNCIAS

1. Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. “Omics” in Human Colostrum and Mature Milk: Looking to Old Data with New Eyes. *Nutrients* [serial online]. 2017;9(8):1-24. Disponível em: www.mdpi.com/journal/nutrients.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GWA, Horton S, Krasevec J et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016; 387:475–90.
3. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017; 39(2):47-52.
4. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr*. 2013; 163(6):1592–5.
5. Riskin A, Almog M, Peri R, Halasz K, Srugo I, Kessel A. Changes in immunomodulatory constituents of human milk in response to active infection in the nursing infant. *Pediatr Res*. 2012; 71(2):220-5.
6. Lattka E., Rzehak P., Szabo E., Jakobik V., Weck M., Weyermann M. et al. Genetic variants in the FADS gene cluster are associated with arachidonic acid concentrations of human breast milk at 1.5 and 6 mo postpartum and influence the course of milk dodecanoic, tetracosenoic, and trans-9-octadecenoic acid concentrations over the duration of lactation. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93:382–391
7. Hunt KM, Williams JE, Shafii B, Hunt MK, Behre R, Ting R et al. Mastitis Is Associated with Increased Free Fatty Acids, Somatic Cell Count, and

Interleukin-8 Concentrations in Human Milk. *Breastfeed Med.* 2013; 8(1):105-10.

8. Hassiotou F, Hepworth AR, Metzger P, Tat Lai C, Trengove N, Hartmann PE et al. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. *Clin Transl Immunology* [serial online]. 2013; 2(4):1-10. Disponível em: www.nature.com/cti.

9. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(1):49–74.

10. Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr.* 2015; 6(3):267–275.

11. Jimenez E, de Andres J, Manrique M, Pareja-Tobes P, Tobes R, Martinez-Blanch JF et al. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *J Hum Lact.* 2015; 31(3):406–15.

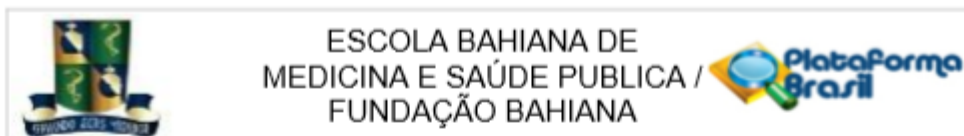
12. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory disease. *Periodontol 2000.* 2000; 23:19-49.

13. Sakalauskiene J, Giedrimiene D, Gleiznys D, Gleiznys A, Gleizniene R, Vitkauskiene A. Peripheral Blood Leukocytes Interleukin-1 Beta (IL-1 β) Cytokine Hyper-Reactivity in Chronic Periodontitis. *Med Sci Monit.* 2016; 12; 22:4323-4329.

14. Cifcibasi E, Ciblak M, Kiran B, Badur S, Firatli E, Issever H et al. The Role of Activated Cytotoxic T Cells in Etiopathogenesis of Periodontal Disease: Does It Harm or Does It Heal?. *Sci. Rep.* 2015; (5): 1-8.

15. Cruz SS, Costa MCN, Gomes Filho IS, Vianna MI, Santos CT. Maternal periodontal disease as a factor associated with low birth weight. *Rev Saúde Pública*. 2005; 39(5):782-7.
16. Llambés F, Arias-Herrera S, Caffesse R. Relationship between diabetes and periodontal infection. *World J Diabetes*. 2015; 6(7): 927–935.
17. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med*. 2018; 130(1):98-104.
18. Wang C, McCauley LK. Osteoporosis and Periodontitis. *Curr Osteoporos Rep*. 2016; 14(6): 284–291.
19. Ha JE, Jun JK, Ko HJ, Paik DI, Bae KH. Association between periodontitis and preeclampsia in never-smokers: a prospective study. *J Clin Periodontol*. 2014; 41(9):869-74.
20. Varadan M, Ramamurthy J. Association of Periodontal Disease and Pre-term Low Birth Weight Infants. *J Obstet Gynaecol India*. 2015; 65(3):167–71.
21. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, Dos Santos CA, Soledade KR, Magalhães MA et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *Clin Periodontol*. 2007; 34(11):957-63.
22. Ostermann AI, Müller M, Willenberg I, Schebb NH. Determining the fatty acid composition in plasma and tissues as fatty acid methyl esters using gas chromatography – a comparison of different derivatization and extraction procedures. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014; 91(6):235-41.

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERIODONTITE MATERNA E NASCIMENTO DE BEBÊS PREMATUROS E/OU COM BAIXO PESO: AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DA PLACENTA E RESPOSTA IMUNE CELULAR NO LEITE MATERNO.

Pesquisador: Roberta Santos Tunes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15723513.0.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO
Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 377.904

Data da Relatoria: 28/08/2013

Apresentação do Projeto:

Será realizado estudo transversal, cujos participantes serão parturientes do Hospital Geral Clériston de Andrade (HGCA) e do Hospital Inácia Pinto dos Santos (HIPS), em Feira de Santana - Bahia, no período de agosto de 2013 a julho de 2015, caso já tenha sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) considerando as que estiverem internadas para resolução da gestação, objetivando-se realizar a avaliação periodontal, bem como coleta das amostras do biofilme subgingival, sangue, cérvico-vaginal e placentárias. O HGCA e o HIPS realizam atendimentos exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). As gestantes que chegarem à maternidade no dia do parto com ausência de sinais e sintomas de trabalho de parto iminente serão informadas da pesquisa, e caso aceitem participar, assinarão o termo de livre

consentimento,

sendo, então, submetidas à entrevista por meio de questionário para obtenção de dados referentes à identificação, condições sócio demográficas, história médica e odontológica, além do exame físico para a coleta de dados físicos e antropométricos. Logo após o parto, serão coletas as amostras de placenta e preenchidas os dados referentes ao tipo de parto, semana de conclusão da gestação, condição placentária, sexo e peso do neonato. A amostra obtida será dividida em dois grupos: grupo 1, composto de mães de crianças com peso superior a 2500 g e com 37 ou mais semanas de gestação; Em um terceiro grupo estarão incluídas todas as gestantes com diabetes gestacional,

independentemente do tempo de resolução da gestação e peso do recém-nascido. Os questionamentos presentes na ficha buscam identificar fatores que possam excluir a parturiente do estudo, como a presença de alterações sistêmicas (exceto diabetes gestacional), ou determinar em que grupo da pesquisa a parturiente será incluída devido ao peso do bebê ou tempo de resolução da gestação. Além disso, serão avaliados outros fatores de risco para o parto prematuro, como presença de abortos espontâneos anteriores, natimortos, pré-eclâmpsia, aumento excessivo de peso durante a gestação, uso de drogas ou álcool. Após o parto, a parturiente será submetida às avaliações periodontais, além das coletas de biofilme subgingival, material cérvico-vaginal e sangue, assim que se sentirem aptas para a realização dos mesmos, não ultrapassando 72 h após o parto. Trinta dias após o parto, as participantes do projeto serão contatadas por telefone para a identificação de parturientes que estejam amamentando exclusivamente com leite materno seus bebês no período de 30 a 90 dias após o nascimento. Todas que se adequarem a este pré requisito serão visitadas para coleta das amostras de leite materno.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: avaliar a relação entre parto prematuro e nascimento de bebês de baixo peso com doença periodontal crônica, por meio da análise da presença de periodontopatógenos em amostras de placenta, correlacionando com a microbiota subgengival, do sangue e da secreção cervicovaginal em parturientes com parto a termo ou prematuro, com ou sem diabetes gestacional. Identificar se a periodontite pode interferir na qualidade do leite materno destas mulheres.

Objetivo Secundário: Identificar bactérias periodontopatogênicas em biofilme, sangue, placenta e secreção cérvico-vaginal de parturientes com parto a termo e bebês com peso superior a 2500g ou parto pré-termo e bebês com peso inferior a 2500 g; Avaliar a correlação entre bactérias identificadas nas amostras de biofilme subgengival, sangue, placenta e secreção cérvico-vaginal com condição periodontal e com desfecho gestacional a termo e bebês com peso superior a 2500 g ou prétermo

e bebês com peso inferior a 2500 g; Avaliar a correlação entre a condição periodontal e o desfecho da gestação; Identificar bactérias periodontopatogênicas em placenta, sangue, biofilme subgengival e secreção

cérvico-vaginal de parturientes com e

sem diabetes gestacional; Avaliar a relação entre bactérias identificadas nas amostras de biofilme subgengival, sangue, placenta e cérvico-vaginal com a condição periodontal das parturientes com e sem diabetes gestacional; Correlacionar a condição periodontal das parturientes e o diabetes gestacional;

Investigar o impacto da periodontite crônica na qualidade do leite materno em relação a fatores nutricionais e imunológicos;

Correlacionar os níveis de AGP, IgA e citocinas (IL-10 e TNF) no leite materno com a presença de periodontite crônica

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores citam os seguintes riscos:

- risco de contaminação cruzada durante exame clínico odontológico, porém todos os cuidados com a biossegurança (utilização de EPIs e materiais estéreis) serão tomados evitando a exposição das participantes a este risco.
- risco durante o exame clínico periodontal: desconforto e pequeno sangramento, porém este cessa espontaneamente poucos segundos após a sondagem.
- risco de constrangimentos nas seguintes etapas: bochecho (será feito em área reservada para evitar constrangimento por parte da participante), coleta do material cérvico-vaginal (será realizada em leito reservado para reduzir ao máximo a exposição).
- risco relacionado a coleta do sangue: será feita por profissional técnico especializado, fazendo-se assepsia da fossa anti-cubital com álcool, previamente a punção da veia braquial, sendo realizada com material todo estéril e descartável.
- risco relacionado a coleta do leite: desconforto ou constrangimento, porém será realizada em área reservada, com uso de luvas e coletores estéreis, pela própria pesquisadora.

Os autores citam os seguintes benefícios: Todas as participantes serão esclarecidas sobre sua condição de saúde oral e em casos de diagnóstico de doença periodontal, todas terão o seu tratamento assegurado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Centro de Especialidades Odontológicas por um periodontista. As participantes que receberem o diagnóstico de vaginose serão contactadas por telefone ou carta, mesmo após alta hospitalar, para esclarecimento sobre a condição encontrada e encaminhamento para tratamento em posto de saúde pelo SUS. Conhecer outros fatores de risco para o parto prematuro é de fundamental importância no desenvolvimento de políticas de saúde que ampliem o acesso ao tratamento e

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br

cuidados odontológicos específicos às gestantes, tentando minimizar os riscos destas mulheres terem filhos com peso inferior a 2500gr. Aprofundar os conhecimentos sobre as causas do diabetes gestacional e fatores que possam melhorar o controle glicêmico durante a gestação é fundamental para Estudo transversal com parturientes em duas unidades hospitalares em Feira de Santana-BA, para

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo transversal com parturientes em duas unidades hospitalares em Feira de Santana-BA, para pesquisa de periodontite materna e suas repercussões em complicações na gestação. Orçamento no valor de 120.150,00 que depende da autorização de financiamento das instituições de fomento. Projeto exequível a partir da aquisição do financiamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Presentes e adequados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após sanadas as pendências em relação á adequação do TCLE o projeto atende aos princípios bioéticos para pesquisa com seres humanos.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

É da responsabilidade do Pesquisador Responsável o encaminhamento dos relatórios parciais/final de acordo com a Res 468/12 que revoga a res 196/96. O não cumprimento poderá implicar no impedimento de apreciação de novos projetos do pesquisador.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, Nº 275

Bairro: BROTAS

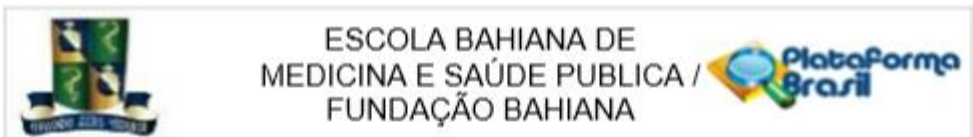
UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 377.904

SALVADOR, 29 de Agosto de 2013

Assinador por:
Roseny Ferreira
(Coordenador)

ANEXO B – Questionário e ficha periodontal

QUESTIONÁRIO

Identificação e Dados Sócio Demográficos	
Nome:	
Data de nascimento:	Estado civil:
Cor:	Renda familiar:
Escolaridade:	Profissão:
Dados físicos e antropométricos	
Peso no início da gestação:	Peso atual:
Estatura:	Frequência respiratória:
Frequência cardíaca:	Média de PA:
Índice de massa corporal (peso antes da gestação):	
Doenças sistêmicas anteriores a gestação:	
História da gestação	
Número de gestações:	Data do parto anterior:
Nº de filhos nascidos vivos:	Aborto espontâneo?
Data da última menstruação*:	
Método de concepção (espontâneo ou induzido):	
Quantos kilos ganhou na gestação:	Já teve algum parto prematuro:
Quantas consultas fez no pré-	

natal:	
Alguma infecção durante gestação?	Qual?
Usou antibióticos?	Quando?
Diabetes gestacional?*	Pré-eclâmpsia?*
Uso de drogas/tabaco?	Uso de álcool?
Foi feito o diagnóstico de alguma infecção durante a gestação (rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, HIV, HTLV, sífilis)?	
Dados do pós-parto	
Tipo de parto:	Membrana intacta?
Idade gestacional (último dia menstruação ou ultrassonografia):	
Dado do recém-nascido	
Sexo:	Peso:
História odontológica	
Consulta com o dentista durante gestação:	
Fez algum tratamento?	Qual?

* Confirmar dados em prontuário.

FICHA DE EXAME PERIODONTAL

Controle de biofilme dentário (Índice de placa)

17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27

47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37

Total de sítios: _____ (100%); sítios corados: ____ (____%)

Data: ____/____/____

Sangramento gengival (Sangramento à sondagem)

17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27

47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37

Total de sítios: ____ (100%); sítios c/ sangramento: ____ (____%)

Data: ____/____/____

																			S
																			IC
																			/M
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37					

Diagnóstico: _____