



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA**  
**INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA – ISC**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA – PPGSC**  
**DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA**  
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

**SUÉLEM MARIA SANTANA PINHEIRO FERREIRA**

**OS EFEITOS DA CONDIÇÃO PERIODONTAL NO CURSO CLÍNICO  
DA DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA**

Salvador-BA  
2019

SUÉLEM MARIA SANTANA PINHEIRO FERREIRA

**OS EFEITOS DA CONDIÇÃO PERIODONTAL NO CURSO CLÍNICO DA DOENÇA  
RENAL CRÔNICA AVANÇADA**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Saúde Coletiva – Universidade Federal da Bahia, com vistas à obtenção de título de Doutora em Saúde Pública.

**Orientador: Profa. Dra. Maria Isabel Pereira Vianna**

**Co-orientador: Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho**

Salvador-BA

2019

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Santana Pinheiro Ferreira, Suelem Maria  
Os efeitos da condição periodontal no curso clínico  
da doença renal crônica avançada / Suelem Maria Santana  
Pinheiro Ferreira. -- Salvador-BA, 2019.  
147 f. : il

Orientador: Maria Isabel Pereira Vianna.  
Coorientador: Isaac Suzart Gomes Filho.  
Tese (Doutorado - Doutorado em Saúde Pública) --  
Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde  
Coletiva, 2019.

1. Doença renal crônica. 2. Periodontite. 3.  
Mortalidade. 4. Biomarcadores laboratoriais. 5.  
Coorte. I. Pereira Vianna, Maria Isabel. II. Suzart  
Gomes Filho, Isaac. III. Título.



Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Saúde Coletiva – ISC  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

SUÉLEM MARIA SANTANA PINHEIRO FERREIRA

**O efeito da condição periodontal na determinação da evolução clínica da doença renal crônica.**

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a tese, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde da Universidade Federal da Bahia.

**Data de defesa:** 27 de março de 2019.

**Banca Examinadora:**

*Maria Isabel Pereira Vianna*

Profa. Maria Isabel Pereira Vianna - Orientadora - ODONT/UFBA

*Maria da Conceição Nascimento Costa*

Profa. Maria Conceição Nascimento Costa – ISC/UFBA

*Carolina Lara Neves*

Profa. Carolina Lara Neves – EENF/UFBA

*Isaac Suzart Gomes Filho*

Prof. Isaac Suzart Gomes Filho – UEFS

*Carlos Alberto Lima da Silva*

Prof. Carlos Alberto Lima da Silva – UEFS

*Simone Seixas da Cruz*

Profa. Simone Seixas da Cruz - UFRB

Salvador  
2019

## AGRADECIMENTOS

“A vontade de retribuir vem naturalmente, e um pequeno gesto acaba se multiplicando. Quando se planta cuidado, colhe-se gratidão” (Charles Chaplin). A jornada do doutorado jamais seria possível, se em meu caminho não houvesse tantos encontros com pessoas preciosas que, ainda que não compreendessem a dimensão do que faziam, cuidaram de mim. Em grande parte da minha trajetória, o cuidado veio em forma de palavras e atitudes que mostraram que eu era capaz, e que meu trabalho era singular e necessário, mesmo quando as inseguranças colocavam em xeque a importância da minha luta diária.

Em outros momentos, o cuidado veio das situações que me trouxeram dor, e que por isso fortaleceram minhas verdades pessoais, e me desafiaram a ser diferente no olhar para com o outro. “Aprendi o silêncio com os faladores, a tolerância com os intolerantes, a bondade com os maldosos; e, por estranho que pareça, sou grato a esses professores” (Khalil Gibran).

Gostaria de expressar minha gratidão a Deus, a força suprema que sempre está comigo, que me mostra o quanto sou pequena num universo tão vasto, e por outro lado, o quanto sou preciosa a ponto de receber seu cuidado diário. Tudo que tenho e tudo que sou é dom de Deus.

Agradeço a toda minha família, pelo apoio irrestrito, por estar sempre presente, por compreender as ausências e olhar com carinho minhas limitações. Em especial agradeço aos meus pais, Solange e Rosalvo, por serem exatamente quem são... tudo começou em vocês. Aqui também deixo meu agradecimento especial à minha prima-irmã, Géssica, que desde 2016 me ajudou na coleta de dados da tese.

Agradeço ao meu marido, Alex, meu amor, amigo e companheiro leal, que foi capaz de sonhar o doutorado junto comigo. Obrigada pela coragem em abrir mão da ordem das coisas em sua vida (voltar a fazer concurso público, mudar de trabalho e cidade, etc), para tornar possível meu sonho. Obrigada por compreender minha ausência tão frequente, e ainda assim me acolher de forma tão afetuosa em cada retorno. Obrigada por ser meu porto seguro, e me ajudar a ressignificar as tristezas dessa caminhada. Obrigada por sua participação tão efetiva na construção da minha tese, desde o copo com água sempre deixado ao lado do computador, até a ajuda na coleta de dados por dois anos. “As coisas lindas são mais lindas, porque você está... (Nando Reis)”. E como não poderia deixar de ser, agradeço aos meus dois amores de quatro patas (Bobinho e Teteco), por me fazerem tão bem, pelo amor incondicional, e por aliviar em uma lambida o peso de um dia inteiro.

Agradeço à minha querida orientadora, prof. Maria Isabel, pela honrosa oportunidade de crescimento e aprendizado. Alguém um dia disse que eu não buscava uma orientadora, e sim

uma mãe. Hoje tenho a felicidade de dizer que encontrei isso em você, minha orientadora-mãe. Obrigada pelo brilhantismo, competência, cuidado, respeito, acolhimento, afeto, delicadeza, escuta, presença e comprometimento. Obrigada por me ensinar no sentido mais amplo dessa palavra... me ensinar a ser epidemiologista, professora, pesquisadora e ser gente. Você é meu exemplo de docência.

Destaco também meu agradecimento ao querido prof. Isaac, meu co-orientador, pela oportunidade de crescimento e aprendizado, desde o mestrado. Agradeço por ter acolhido meu sonho do doutorado, quando ainda era apenas uma ideia, e por ter me ajudado desde o começo, ainda na fase de seleção. Agradeço pela disponibilidade, confiança e pela honra de ter caminhado comigo nesse tempo.

Agradeço às minhas amigas tão preciosas, que são para mim as irmãs que a vida não me trouxe. Agradeço pelo apoio e carinho que tornaram as coisas mais leves. Em especial agradeço à Carla Maria (minha gêmea), Clarice, Carla Almeida e Amanda. Agradeço também aos colegas de turma pelas oportunidades de aprendizado, e em especial a Kaio, que se tornou um amigo tão querido e admirado.

Agradeço ao Instituto de Saúde Coletiva, professores e técnicos, pelas oportunidades de crescimento, e pela formação de alto nível. Que vocês sigam na missão de formar profissionais aptos a transformar a realidade sanitária do Brasil e produzir conhecimento para o mundo. Que o exemplo de cada profissional seja sempre mais alto do que as palavras ditas por ele.

Agradeço a equipe do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM) da UEFS, pelo suporte na execução da coleta de dados, em especial a Marcela e Josicélia.

Agradeço aos serviços de saúde de Feira de Santana que abraçaram esse projeto e possibilitaram a realização desse sonho. À equipe do Centro de Especialidades Odontológicas (especialmente Monalisa e Paula), Clínica Senhor do Bonfim (especialmente Cassiano, Ana Ricarda e Edivânia) e IUNE (especialmente Leidiane, Patrícia, Zene e Ana Paula).

Agradeço ao prof. Carlos Alberto pelo acolhimento e disponibilidade na construção das análises de dados. E pelo zelo em me dar todo subsídio, para que a defesa fosse realizada com o máximo de rigor. Agradeço também ao querido prof. Nelson Oliveira, que me concedeu a honra de avaliar e contribuir com as análises estatísticas da tese.

Agradeço aos colegas da Área Básica de Saúde Coletiva, da Universidade do Estado da Bahia, que durante esses quatro anos de doutorado foram tão gentis e compreensivos com minha necessidade de conciliar as demandas do trabalho com aquelas do doutorado.

Agradeço a Luciana Lopes, pelo cuidado, através da psicoterapia, num momento onde o desistir era um fantasma constante em meus pensamentos. Obrigada pelo acolhimento, aceitação e carinho em cada sessão de terapia. Obrigada por me ajudar a buscar cores onde eu só enxergava tons de cinza, e a perceber a competência que existe dentro de mim.

Por fim, agradeço a cada pessoa com DRC que acolheu esse projeto de pesquisa. Que se disponibilizou a sair de sua casa, muitas vezes lutando contra toda a debilidade produzida pela doença, para realizar os exames bucais. Que se fez presente, que esteve disponível, que acreditou em nós. Meu desejo sincero é que os resultados aqui apresentados não se resumam a um produto acadêmico, e que principalmente contribuam para a oferta de um cuidado mais integral e efetivo a toda pessoa com DRC.

“Se pude enxergar mais longe, é porque me apoiei nos ombros de gigantes.”

Isaac Newton

## APRESENTAÇÃO

Esta pesquisa surgiu da necessidade de ampliar o debate, e fortalecer evidências, sobre a relação da periodontite com a doença renal crônica (DRC). Essa problemática se insere num macro contexto, no qual a medicina periodontal tem avançado enquanto campo do saber, com a investigação das relações entre a condição periodontal e agravos sistêmicos. A plausibilidade biológica que sustenta estas relações relaciona-se à produção de um perfil inflamatório crônico de baixa intensidade na presença de quadros de infecção periodontal. Em muitos casos, a investigação da relação da condição periodontal com doenças sistêmicas, ocorre em duas direções, que intercalam a posição da condição periodontal como exposição e como desfecho.

Os primeiros estudos que avaliaram o efeito da periodontite sobre a DRC datam dos últimos 15 anos. Nesse período, resultados de pesquisas foram publicados, com conclusões nem sempre convergentes, mas frequentemente sugerindo a presença de uma associação. Grande parte dos estudos publicados até o momento é de natureza transversal, o que impõe limitações às evidências produzidas. Adicionalmente, a natureza complexa da evolução da DRC aponta a necessidade de compreender o efeito da condição periodontal na iniciação, complicação e progressão desta doença.

Nesse cenário, foi iniciada em Feira de Santana-BA uma ampla investigação observacional, envolvendo indivíduos com DRC, que inclui a produção de dados sobre: características sociodemográficas, hábitos de vida, condição nutricional e de saúde, comorbidades, condições de saúde bucal, uso de serviços odontológico, comportamento em saúde bucal, morbidade bucal referida, autopercepção e impacto da saúde bucal, marcadores clínicos e laboratoriais. O delineamento longitudinal foi proposto para preencher lacunas ainda existentes no conhecimento sobre a relação entre saúde bucal e evolução da DRC. Além disso, a avaliação bucal e a avaliação de biomarcadores laboratoriais têm sido realizadas em diversos pontos do seguimento, para possibilitar explorar diferentes aspectos dessa relação, bem como utilizar métodos estatísticos que retratem melhor o comportamento dos dados.

Duas unidades de atenção especializada à DRC e um centro de especialidades odontológicas integram essa pesquisa. A população de referência da mesma tem sido inicialmente indivíduos com DRC em tratamento de hemodiálise, mas com perspectivas de ampliação para indivíduos em estágio pré-diálise, em diálise peritoneal e àqueles submetidos ao transplante renal. Além de identificar a condição bucal desses indivíduos, àqueles que no exame bucal apresentam necessidade de tratamento, são encaminhados para o tratamento odontológico. Este projeto foi registrado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade

Estadual de Feira de Santana (UEFS) (parecer nº. 1.418.672 de 22 de fevereiro de 2016) e tem recebido todo o apoio técnico e institucional do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM) da UEFS e do Grupo de Pesquisa em Saúde Bucal Coletiva da UFBA.

Os resultados apresentados na presente tese de doutoramento se inserem nesse estudo maior, e buscaram explorar um recorte específico do efeito da condição periodontal sobre a complicação e a progressão da DRC. Para tanto, foram selecionadas três abordagens investigativas distintas, mas complementares. A primeira abordagem adotada foi um estudo de revisão sistemática com metanálise. Nessa buscou-se explorar as evidências previamente produzidas sobre a relação da periodontite com complicações e progressão da DRC. Os desfechos estudados envolveram o óbito e complicações da DRC, tais como inflamação, desnutrição energético-proteica (DEP), distúrbio do metabolismo mineral e ósseo (DMO), aterosclerose e síndrome metabólica. A obtenção de medidas metanalíticas permitiu sintetizar a partir das evidências existentes o efeito da periodontite sobre tais eventos. Além disso, essa abordagem possibilitou avaliar a qualidade das evidências existentes, bem como identificar lacunas no conhecimento atual. Essa abordagem investigativa foi sintetizada no artigo científico intitulado *Periodontite e progressão da Doença Renal Crônica: revisão sistemática e metanálise*.

A segunda abordagem investigou o efeito de parâmetros periodontais sobre biomarcadores laboratoriais de complicação da DRC, como inflamação, DEP, DMO e anemia. Nesse ínterim, utilizou-se uma análise de dados longitudinais, para observar mudanças em tais biomarcadores, ao longo do tempo, o que traz um aspecto inovador quando comparado aos estudos previamente realizados nessa linha, que em sua maioria são transversais. Os resultados foram organizados no artigo científico intitulado *Estudo prospectivo do efeito de parâmetros periodontais sobre biomarcadores laboratoriais de monitoramento da doença renal crônica avançada*.

Por fim, a terceira abordagem, também longitudinal, deteve-se na investigação da relação de parâmetros periodontais com o tempo de sobrevida e risco de óbito de indivíduos com DRC. Nessa abordagem avançou-se na avaliação da exposição, que contou com o reexame bucal após 6 meses de seguimento. Os resultados são apresentados no artigo científico intitulado *Estudo prospectivo da relação da condição periodontal com o óbito na doença renal crônica avançada*.

## RESUMO

Alguns estudos abordam a periodontite como fator de risco não tradicional para complicação e progressão da DRC. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a associação de condições periodontais e da periodontite com a DRC, em indivíduos sob tratamento de hemodiálise. Os resultados foram organizados em três artigos científicos. O 1º artigo compreendeu uma revisão sistemática com metá-análise, de estudos que investigaram a associação da periodontite com desfechos relacionados à complicação ou progressão da DRC. As medidas de associação metanalíticas apontaram para a associação positiva da periodontite com hipoalbuminemia (RP=2,47, IC95%: 1,43-4,26), altos níveis de proteína C-reativa (RP=1,39, IC95%= 1,07-1,81), óbito por doença cardiovascular (RR=2,29, IC95%: 1,67-3,15) e óbito por todas as causas (RR=1,73, IC95%= 1,32-2,27). Os outros dois artigos fazem parte de um estudo de coorte prospectiva de prognóstico, realizado com 217 indivíduos com DRC, sob tratamento de hemodiálise, em Feira de Santana-BA. Dados foram coletados através de questionário, exame bucal e registros médicos. O seguimento dos indivíduos foi realizado entre agosto de 2016 e dezembro de 2018. O 2º artigo investigou a associação de parâmetros periodontais com a evolução de biomarcadores laboratoriais utilizados no monitoramento clínico. O nível de inserção clínica (NIC) foi negativamente correlacionado aos níveis séricos médios de cálcio (p=0,02), fósforo (p=0,02) e albumina (p=0,03), em doze meses de seguimento. Adicionalmente, indivíduos com maior NIC apresentaram alterações significativas nos níveis de fósforo (p=0,05) e fosfatase alcalina (p=0,01), nos primeiros seis meses de seguimento. Indivíduos com maior profundidade de sondagem apresentaram um crescimento significativo nos níveis séricos de fosfatase alcalina (p=0,01) entre 0 e 6 meses de seguimento. Ademais, a perda dentária foi negativamente correlacionada com os níveis médios de fósforo (p<0,001) e albumina (p<0,01), ao longo de doze meses de seguimento. No 3º artigo, estimou-se o efeito da condição periodontal na sobrevida e no risco de óbito. Indivíduos com grande perda dentária (p=0,03) e altos níveis de NIC (p<0,01) tiveram menor sobrevida que seus respectivos grupos de comparação. Aqueles com maior NIC também tiveram o risco de óbito aumentado em mais de duas vezes (HR= 2,88; IC95%: 1,55-5,36 / HR<sub>ajustado</sub>= 2,28; IC95%: 1,12-4,62). Conclui-se que a condição periodontal foi associada aos biomarcadores de complicação da DRC, relativos ao distúrbio do metabolismo mineral e ósseo e desnutrição energético-proteica, bem como à progressão da DRC, através da redução da sobrevida e aumento do risco de óbito.

**Palavras-chave:** Periodontite. Insuficiência Renal Crônica. Biomarcadores. Mortalidade.

## ABSTRACT

Some investigations address periodontitis as a non-traditional risk factor for complications and progression of CKD. Thus, the objective of this study was to investigate the association of periodontal conditions and periodontitis with CKD in individuals under hemodialysis treatment. The results were organized in three scientific papers. The first article included a systematic review with meta-analysis of studies investigating the association of periodontitis with outcomes related to the complication or progression of CKD. The meta-analytic association measures indicated a positive association of periodontitis with hypoalbuminemia (PR = 2.47, 95% CI: 1.43-4.26), high levels of C-reactive protein (PR = 1.39, 95% CI = 1.07-1.81), death due to disease (RR = 2.29, 95% CI: 1.67-3.15) and death from all causes (RR = 1.73, 95% CI = 1.32-2.27). The other two articles are part of a prospective cohort study of prognosis, performed with 217 individuals with CKD under hemodialysis treatment in Feira de Santana-BA. Data were collected through questionnaire, oral examination and medical records. The follow up of the individuals was performed between August 2016 and December 2018. The second paper investigated the association of periodontal parameters with the evolution of laboratory biomarkers used in clinical monitoring. The CAL was negatively correlated with mean serum calcium levels ( $p = 0.02$ ), phosphorus ( $p = 0.02$ ) and albumin ( $p = 0.03$ ) at 12 months follow up. In addition, individuals with higher CAL had significant changes in the levels of phosphorus ( $p = 0.05$ ) and alkaline phosphatase ( $p = 0.01$ ) in the first six months of follow-up. Individuals with higher PD had a significant increase in serum alkaline phosphatase levels ( $p = 0.01$ ) between 0 and 6 months of follow-up. In addition, dental loss was negatively correlated with mean levels of phosphorus ( $p < 0.01$ ) and albumin ( $p < 0.01$ ) over a 12-month follow-up period. In the third paper, the effect of periodontal condition on survival and risk of death was estimated. Individuals with greater tooth ( $p=0.03$ ) loss and greater CAL ( $p<0.01$ ) had lower survival. Those with the highest CAL also had the risk of death increased more than twice (HR = 2.88; 95% CI: 1.55-5.36 / adjusted HR = 2.28; 95% CI: 1.12-4.62). It was concluded that the periodontal condition was associated with the biomarkers of complication and progression of CKD.

**Keywords:** Periodontitis. Renal Insufficiency. Biomarkers. Mortality.

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AAP	Academia Americana de Periodontologia
CDC	Centro de Controle de Doenças
DCV	Doença Cardiovascular
DEP	Desnutrição Energético-Proteica
DL	Disto-Lingual
DM	Diabetes Mellitus
DMO	Distúrbio do Metabolismo Mineral e Ósseo
DRC	Doença renal Crônica
DV	Disto-Vestibular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Índice de Comorbidade de Chalon
IMC	Índice de Massa Corporal
IPV	Índice de Placa Visível
ISG	Índice de Sangramento Gengival
ML	Médio-Lingual
MSL	Mesio-Lingual
MSV	Mesio-Vestibular
MV	Médio-Vestibular
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIC	Nível de Inserção Clínica
NKF	National Kidney Foundation
PCR	Proteína C-Reativa
PISA	Área de Superfície Periodontal Inflamada
PMP	Por Milhão da População
PS	Profundidade de Sondagem
PTH	Paratormônio
RP	Razão de proporções
RR	Risco relativo
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF	Fator de Necrose Tumoral

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 DESENVOLVIMENTO.....	21
2.1 ARTIGO 1 - Periodontite e progressão da Doença Renal Crônica: revisão sistemática e metanálise .....	22
RESUMO .....	22
ABSTRACT .....	22
INTRODUÇÃO .....	23
MÉTODO.....	24
RESULTADOS.....	30
DISCUSSÃO.....	53
CONCLUSÃO .....	61
REFERÊNCIAS.....	61
2.2 ARTIGO 2 - Estudo prospectivo do efeito de parâmetros periodontais sobre biomarcadores laboratoriais de monitoramento da doença renal crônica avançada.....	67
RESUMO .....	67
ABSTRACT .....	67
INTRODUÇÃO .....	68
MÉTODO.....	71
RESULTADOS.....	75
DISCUSSÃO.....	87
CONCLUSÃO .....	92
REFERÊNCIAS.....	92
2.3 ARTIGO 3 - Estudo prospectivo da relação da condição periodontal com o óbito na doença renal crônica avançada.....	96
RESUMO .....	96
ABSTRACT .....	96
INTRODUÇÃO .....	97
MÉTODO.....	99
RESULTADOS.....	103
DISCUSSÃO.....	109
CONCLUSÃO .....	114
REFERÊNCIAS.....	114

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	118
REFERÊNCIAS .....	122
APÊNDICES .....	128
Apêndice A – DIAGRAMA DO MODELO TEÓRICO DA ASSOCIAÇÃO DA PERIODONTITE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	128
Apêndice B – FORMULÁRIO DE CADASTRO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NO PROSPERO .....	129
Apêndice C - FORMULÁRIO DE PRODUÇÃO DE DADOS ESTRUTURADOS – LINHA DE BASE .....	134
Apêndice D - FORMULÁRIO DE PRODUÇÃO DE DADOS ESTRUTURADOS – SEGUIMENTO .....	140
ANEXOS .....	145
Anexo A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	146

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) se define pela presença de anormalidades estruturais ou funcionais dos órgãos renais, com ou sem redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), que caracteriza a presença de lesão renal, ou ainda pela TFG menor que  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , por período igual ou superior a três meses, com ou sem lesão renal. De acordo com a *National Kidney Foundation* (NKF), abrange um conjunto de condições com potencial de degradar progressivamente e irreversivelmente as funções renais (NKF, 2002).

Considerada uma “epidemia” do século XXI, a DRC vem assumindo o *status* de problema de saúde pública, sobretudo ante a tendência de acometimento crescente no Brasil e no mundo. Como agravante, trata-se de uma doença silenciosa na fase inicial, o que dificulta o seu diagnóstico precoce. Quando instalada, a DRC produz sofrimento acentuado ao indivíduo, bem como um impacto financeiro notório, nos gastos públicos e privados com abordagem dos indivíduos (LUYCKX; TONELLI; STANIFER, 2018).

Em 2010, em todo o mundo, 2,62 milhões de pessoas realizaram tratamento de diálise, e a expectativa é de que esse total possa dobrar até 2030 (LIYANAGE et al., 2015). Em países de alta renda, cerca de 2 a 3% do orçamento anual de assistência à saúde é direcionado a 0,03% da população, para tratamento do estágio mais avançado da DRC (COUSER et al., 2011). Em 2015, os gastos do Sistema Único de Saúde com terapia renal substitutiva, o que se aplica apenas ao último estágio da DRC, representaram 5% de todo o montante direcionado para a média e alta complexidade (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018).

Em uma recente metanálise, foi estimada uma prevalência global de DRC de 13,4%, ao considerar resultados de estudos que mensuraram a prevalência em todos os cinco estágios da doença, e uma prevalência de 10.6% naqueles que avaliaram os estágios 3 a 5. Adicionalmente, verificou-se que áreas desenvolvidas como Europa, Estados Unidos, Canadá e Austrália apresentaram maiores prevalências, quando comparadas com áreas onde as economias estão crescendo como a África Subsaariana e Índia. Tais discrepâncias podem se relacionar a fatores como composição demográfica e desigualdades no acesso aos serviços de saúde para o efetivo diagnóstico. O crescimento absoluto de casos é uma tendência nos países em desenvolvimento, dado as mudanças populacionais com crescimento do número de idosos (HILL et al., 2016). Estimou-se que, em 2015, 1,2 milhão de pessoas morreram de insuficiência renal, um aumento de 32% desde 2005 (WANG et al., 2016).

Dados produzidos pelo Censo Brasileiro de Diálise, em 2016, estimaram uma prevalência de tratamento dialítico de 596 indivíduos por milhão da população (pmp) e uma

taxa anual de incidência de tratamento dialítico de 193 novos indivíduos pmp, com destaque para a maior incidência no Centro-Oeste (259 pmp) (SESSO et al., 2017). O Brasil ainda registra números desta morbidade inferiores a outros países da América do Sul, como Chile e Uruguai, que expressam respectivamente prevalências de 1.293 e 1.127 indivíduos pmp em terapia renal substitutiva (SARAN et al, 2016).

Embora a realidade brasileira, expressa por esses dados, aponte para uma situação menos grave, é preciso considerar que a possível subestimação dos casos pode influenciar tais estimativas, ao invés destas representarem de fato uma menor ocorrência da DRC. Esta reflexão é importante, sobretudo, porque o Brasil dispõe de escassas informações epidemiológicas acerca da DRC, principalmente, quando se considera a representatividade dos dados, uma vez que inexistem estudos de base populacional para identificar a ocorrência desta morbidade. Ademais, a comparação direta de dados de diferentes países deve ser empreendida com cautela, visto que a forma de obtenção dos mesmos pode diferir sobremaneira e contribuir para os distintos valores observados.

A DRC possui etiologia complexa, e frequentemente a determinação exata da causa que levou ao desenvolvimento desta doença é difícil (LEVEY; CORESH, 2012). Sua gênese tem sido analisada do ponto de vista de quatro conjuntos de fatores: fatores de susceptibilidade, fatores de iniciação, fatores de progressão e fatores de doença avançada (NKF, 2002).

Os fatores de susceptibilidade criam um ambiente favorável ou de maior disposição para o desenvolvimento da DRC. Nesse quesito, assume importância as variáveis contextuais, traduzidas nas condições sociodemográficas do indivíduo, tais como envelhecimento, etnia, baixa renda e baixo nível de escolaridade. Ademais, a história familiar, a redução de massa renal e o baixo peso ao nascer também são características consideradas fatores que aumentam a susceptibilidade ao desenvolvimento da DRC (NKF, 2002; KIRSZTAJN et al., 2011).

Os fatores desencadeantes produzem diretamente a lesão renal, e são usados para definir grupos em risco potencial ao desenvolvimento da DRC, tais como DM, HAS, doenças autoimunes, infecções sistêmicas, infecções urinárias, cálculos urinários, obstrução do trato urinário inferior e uso de drogas/medicamentos nefrotóxicos (NKF, 2002; KIRSZTAJN et al., 2011).

Além disso, há fatores que atuam na lesão renal já estabelecida, no sentido de causar sua piora e conseqüente aumento da velocidade de declínio da função renal, os quais têm sido denominados fatores de progressão. Os fatores de progressão da DRC reconhecidos atualmente incluem proteinúria, HAS arterial grave, descontrole glicêmico em diabéticos, tabagismo,

obesidade e presença de complicações ou comorbidades (NKF, 2002; KIRSZTAJN et al., 2011; KDIGO, 2013).

Ademais, salienta-se a existência de um conjunto de fatores relacionados à doença avançada, os quais atuam no sentido de elevar a morbidade e a mortalidade no estágio mais avançado da DRC. Os fatores que se destacam nesse particular são a baixa dose de diálise, medida através dos níveis de  $Kt/V$ , presença de acesso vascular temporário, anemia, baixa albumina sérica e o encaminhamento tardio do indivíduo para a TRS (NKF, 2002).

Cabe destacar que a DRC é uma doença capaz de produzir declínio significativo da capacidade funcional e qualidade de vida dos indivíduos acometidos, ante as alterações hemodinâmicas e metabólicas produzidas (NKF, 2002). Somado a isso, há implicações físicas, emocionais e sociais do próprio tratamento, que merecem atenção por parte dos serviços de saúde (PILGER et al., 2010). Por fim, a sua história natural se direciona para dois importantes desfechos desfavoráveis, as doenças cardiovasculares (DCV's) e a doença renal crônica avançada, os quais são preditores de mortalidade nos indivíduos com DRC (PARFREY, 2000).

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de óbito em indivíduos com  $TFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , e aumentam proporcionalmente à medida que decresce a filtração glomerular (RUNESSON et al., 2019). Quando ajustada por idade, a mortalidade por DCV é 15 a 20 vezes maior na presença de DRC, quando comparado com a população geral (PARFREY, 2000).

Em 2004, Romão-Júnior apresentou uma descrição das condições que caracterizam cada nível de gravidade da DRC. No estágio 1, há fase de lesão renal com função preservada, geralmente assintomática. No estágio 2, há insuficiência renal funcional ou leve, e os níveis de ureia e creatinina plasmáticos ainda são normais, também não há sinais ou sintomas clínicos importantes. No estágio 3, há insuficiência renal laboratorial ou moderada, níveis elevados de ureia e de creatinina plasmáticos, sinais e sintomas de uremia discretos, sem grandes repercussões clínicas, e geralmente ligados à causa da DRC. No estágio 4, há insuficiência renal clínica ou severa, com sinais e sintomas marcados de uremia. Por fim, no estágio 5, há perda do controle do meio interno, sintomas intensos de uremia e incompatibilidade com a vida, caso o paciente não recorra às opções terapêuticas de depuração artificial do sangue (diálise peritoneal ou hemodiálise) ou o transplante renal.

A progressão da DRC configura-se como a perda gradual e contínua da função renal, expressa na redução da TFG e no avanço entre os estágios acima descritos. Nesse contexto, a progressão é expressa em uma redução maior ou igual a 25% da TFG, quando comparado com

a observação anterior. Ademais, considera-se que uma rápida progressão é definida pelo declínio da TFG maior que 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dentro de um período de um ano (KDIGO, 2013).

O manejo clínico da DRC é, sobretudo, voltado a retardar a progressão da doença para o estágio avançado, quando o tratamento dialítico e o transplante renal se tornam imperativos. Entretanto, a presença de comorbidades e a ausência de abordagem interdisciplinar dos indivíduos com quadros de DRC, elevam a velocidade de progressão (NKF, 2002; KDIGO, 2013).

As principais diretrizes nacionais e internacionais definem as complicações mais comuns em indivíduos com DRC, que envolvem eventos tais como: anemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), desnutrição energético-proteica (DEP), neuropatia, distrúrbio do metabolismo mineral e ósseo (DMO), acidose metabólica, DCV, infecções, complicações com uso de medicamentos, perda da capacidade funcional e bem estar e hospitalizações (NKF, 2002; KDIGO, 2013; BRASIL, 2014). Nesse contexto, por compartilhar de mecanismos biológicos semelhantes, relacionados principalmente ao desafio inflamatório, a doença periodontal tem sido estudada quanto à sua potencial associação com a DRC (ARIGBEDE; BABATOPE; BAMIDELE, 2012; NAZIR, 2017; MIHAI et al., 2018).

A periodontite resulta de um processo fisiopatológico complexo e multifatorial, que envolve inicialmente a ação bacteriana nos tecidos periodontais, a resposta imunológica e a reação inflamatória do hospedeiro. Em consequência à presença de bactérias periodontopatogênicas, há o desencadeamento de uma reação inflamatória local, que progride na direção da destruição dos tecidos de sustentação do dente, o periodonto, ocasionalmente culminando na perda do elemento dentário (GENCO, 1997; LINDHE, 2010).

Há estudos na literatura que sustentam a hipótese de associação entre a periodontite e agravos sistêmicos, por esta ser uma doença crônica inflamatória associada à bacteremia, inflamação e forte resposta imune (ARIGBEDE; BABATOPE; BAMIDELE, 2012). Dentre os agravos investigados destacam-se o diabetes mellitus (DM) (UM et al., 2010; AGARWAL; BAID, 2017), baixo peso ao nascer e parto prematuro (TESHOME; YITAYEH, 2016), em algumas situações, estabelecendo uma relação bidirecional. Outras associações ainda carecem de evidências mais consistentes, que estabeleça a presença ou ausência de tais relações, como a DCV (RYDÉN et al., 2016) e DRC (DESCHAMPS-LENHARDT et al., 2018), esta última, de particular interesse para a presente tese.

A doença periodontal acomete de 5 a 20% da população mundial (LINDHE; KARRING; LANG, 2010), e a periodontite grave é a sexta doença mais prevalente no mundo, com uma prevalência de 11,2% (JIN et al., 2016; TONETTI et al., 2017). Adicionalmente, a

carga global de doença periodontal apresentou um aumento de 57,3% entre 1990 e 2010 (JIN et al., 2016; TONETTI et al., 2017). Ainda assim, é difícil precisar sua real magnitude, pois se acredita que esta doença sofra distorções frente à diversidade de critérios de diagnóstico existente na literatura. Além disso, o aumento na expectativa de vida, associada à manutenção dos elementos dentários ao longo da vida, pode contribuir para elevação na prevalência da doença (DARBY, 2015). Ademais, a periodontite apresenta-se com uma distribuição desigual, entre as várias raças, etnias e grupos socioeconômicos (HOBDELL, 2001).

Dados do inquérito brasileiro de saúde bucal, realizado em 2010, retratam uma realidade complexa e desafiadora da doença periodontal. O percentual de indivíduos com periodonto hígido foi de 62,9%, 50,9%, 17,8% e 1,8% entre indivíduos de 12, 15-19, 35-44 e 65-74 anos respectivamente. As diferenças entre as regiões brasileiras impõem ao Norte e Nordeste um cenário ainda mais crítico, em comparação com o Sul e Sudeste. A alteração periodontal mais prevalente em todos os grupos etários foi o cálculo, sendo o sextante inferior central o mais acometido. Por outro lado, quando se considerou os sextantes posteriores, a presença de bolsas periodontais rasas e profundas foi evidente, tanto nos adolescentes quanto em adultos e idosos (BRASIL, 2011).

O agente etiológico primário da periodontite é o biofilme dental, especificamente composto por bactérias periodontopatogênicas, com destaque para *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermédia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*. Apesar disso, esta doença reflete relações complexas entre um amplo conjunto de fatores, que modulam sua iniciação, exacerbação, progressão, generalização e impacto sistêmico. Os fatores mais distais envolvem aspectos culturais e socioeconômicos, expressos em condições como renda, grau de escolaridade e acesso a serviços de saúde; fatores intermediários incluem a exposição ao tabaco e a higiene oral (frequência e qualidade do controle de biofilme); e os fatores proximais abarcam raça, sexo, síndromes congênitas (Down, Papillon-Lefèvre e Ehlers-Danios), idade avançada, presença de biofilme oral e fatores retentivos de biofilme (apinhamento dentário, restaurações defeituosas, entre outros), doenças metabólicas (DM, HAS, entre outros), alterações hormonais, deficiência imunológica congênita ou adquirida, doenças inflamatórias adquiridas, uso de medicações e deficiências nutricionais (PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005).

Na literatura, tem sido proposto que a periodontite se relaciona com a DRC, através de três mecanismos básicos, que tem na sua via final a ativação da resposta imune e inflamatória. Tais mecanismos são reconhecidos como o potencial de produção de inflamação sistêmica, a disseminação de toxinas bacterianas e a translocação bacteriana através de bacteremia

(ARIGBEDE; BABATOPE; BAMIDELE, 2012; MANI AMEET et al., 2013; WINNING; LINDEN, 2015). Ademais, o tratamento periodontal tem sido apontado, como capaz de reduzir mediadores e marcadores inflamatórios que interferem em condições sistêmicas (NAZIR, 2017).

No primeiro mecanismo é destacada a disseminação sistêmica da inflamação periodontal através da reação imune do hospedeiro. A partir disso, é possível identificar mudanças em marcadores inflamatórios, como IL-1, IL-6 e TNF-  $\alpha$ , e metaloproteinases que amplificam a inflamação local e são disseminados ao organismo, o que resulta em uma inflamação sistêmica (BECK; OFFENBACHER, 2005; ARDALAN et al., 2011). Cabe destacar nesse processo, que a IL-6 é responsável por estimular a síntese de proteína C-reativa (PCR) (PARASKEVAS; HUIZINGA; LOOS, 2008) que tem sido associado com progressão da DRC e mortalidade em pacientes renais crônicos (VIANNA et al., 2011). Ademais, Kshirsagar e outros (2007) verificaram que anticorpos para microrganismos periodontais foram associados à redução da função renal, a despeito dos fatores de risco tradicionais para DRC.

A alta carga bacteriana associada à periodontite tem acesso facilitado ao organismo, sobretudo por via hemática, e por isso esta doença é considerada uma fonte importante de bacteremia (PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005). Apesar de frequentemente as lesões periodontais serem menosprezadas, quanto ao seu tamanho e gravidade, estas podem alcançar de 1500 a 2000 mm<sup>2</sup> (LOOS, 2006) e abrigar um quantitativo de microorganismos maior que  $1 \times 10^8$  em uma única bolsa (PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005).

A disseminação de bactérias periodontais por via sistêmica – segundo mecanismo causal entre periodontite e DRC – é sustentada por estudos que identificaram evidências destes microrganismos em tecidos dos órgãos internos (HARASZTHY et al., 2000; BAYRAKTAR et al., 2009). A relação desta translocação bacteriana com a DRC se dá por mecanismos diretos e indiretos. Na via direta, uma vez presentes nos tecidos renais, é esperado que estas bactérias desencadeiem uma resposta imunoinflamatória local (BAYRAKTAR et al., 2009), que como mostrado acima, está relacionado com a patogênese da DRC. Por outro lado, a disseminação sistêmica desses patógenos também irá contribuir para um quadro de inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade, que indiretamente imprime reflexos negativos para o funcionamento renal (HETTNE; WEEBER; LAINE, 2007). Além de bactérias, produtos bacterianos tóxicos dos periodontopatógenos, como fímbrias e lipopolissacarídeos, também podem ser disseminados sistemicamente e produzir resposta inflamatória, configurando o terceiro mecanismo de relação entre periodontite e DRC (PARASKEVAS; HUIZINGA; LOOS, 2008).

Aliado ao processo inflamatório acima descrito, outras alterações sistêmicas são observadas, como alteração em marcadores inflamatórios, no metabolismo de lipídios e no metabolismo de glicose (SOUZA et al., 2007; ALMEIDA et al., 2013). Esse cenário, além de produzir a redução da função renal, com conseqüente progressão da DRC, independente de outros fatores (KSHIRSAGAR et al., 2007), aumenta o risco de complicações desta doença, que representam fatores de risco para mortalidade de pacientes renais crônicos (CENGIZ et al., 2007; AKAR et al., 2010; BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010; RODRIGUES et al., 2014; PATEL; SHAKIR; SHETTY, 2014).

As complicações ateroscleróticas, eventos tromboembólicos, e o desenvolvimento de DCV figuram o topo das complicações relacionadas à DRC, visto que são importantes preditores de mortalidade nesse grupo específico (PARFREY, 2000; NKF, 2002; KDIGO, 2013). Nesse contexto, a periodontite é aventada como uma condição que pode influenciar o percurso entre a DRC e as complicações cardiovasculares, uma vez que tem sido relacionada com o desenvolvimento de aterosclerose (CENGIZ et al., 2007; CHAMBRONE et al., 2013). Isso torna plausível a hipótese de que a periodontite pode contribuir para o desenvolvimento de problemas cardiovasculares, em pacientes com DRC, potencializando o efeito da própria doença renal (CRAIG; SPITTLE; LEVIN, 2002; ALMEIDA et al., 2013).

O estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias, no quadro inflamatório sistêmico provocado pela periodontite, também pode produzir desequilíbrio em biomarcadores séricos, como a redução de albumina, e a hiperfosfatemia que tem sido utilizadas respectivamente como marcadores de DEP (CENGIZ et al., 2007; AKAR et al., 2010; RODRIGUES et al., 2014), e DMO (RODRIGUES et al., 2014) em indivíduos com DRC. Além disso, outra alteração a ser destacada é a redução dos níveis de hemoglobina e transferrina, que em alguma medida poderá influenciar no desenvolvimento de anemia, pelo indivíduo renal crônico (PATEL; SHAKIR; SHETTY, 2014; KHAN et al., 2015).

Assim, desvelar e compreender as relações entre a periodontite e a DRC pode fundamentar a adoção de práticas que contribuam para melhor abordagem desta doença, possibilitando maior sobrevida e qualidade de vida aos indivíduos com quadros dessa natureza. Diante disso, foi formulada a seguinte pergunta de investigação: a periodontite contribui na progressão da DRC?

Há na literatura, tentativas de estabelecimento de relação bidirecional entre periodontite e DRC, numa espécie de ciclo, em que estas morbidades se influenciam mutuamente, no sentido do risco, progressão ou agravamento. Alguns autores consideram que as alterações sistêmicas peculiares à redução da função renal e tratamento da DRC, como anemia, DEP, alterações

imunológicas, alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, DM e uremia, predisõem ou agravam a doença periodontal (WHAID et al., 2013; DESCHAMPS-LENHARDT et al., 2018).

Por outro lado, e de particular interesse para essa tese, outros estudos colocam a periodontite como fator de risco não tradicional para agravamento e maior ocorrência de desfechos desfavoráveis da DRC, sobretudo as DCV's (FISHER; TAYLOR, 2009; VILELA et al. 2011; CHAMBRONE et al., 2013; ZHANG et al., 2017). Cabe destacar que as evidências disponíveis sobre tal relação ainda são escassas e apontam algumas divergências nas conclusões, requerendo novas investigações, para fortalecimento do corpo de evidências.

Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a associação de condições periodontais e da periodontite com a DRC. De maneira específica, esse objetivo foi trabalhado através de três desdobramentos. O primeiro incluiu revisar e sumarizar estudos prévios que investigaram a relação da periodontite com a progressão e complicação da DRC. O segundo avaliou a associação de parâmetros periodontais com a evolução de biomarcadores laboratoriais, utilizados no monitoramento clínico de indivíduos com DRC, em hemodiálise. E, por fim, o terceiro estimou o efeito da condição periodontal na sobrevida e no risco de óbito de indivíduos com DRC em hemodiálise.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

## **2.1 ARTIGO 1 - Periodontite e progressão da Doença Renal Crônica: revisão sistemática e metanálise**

### **Periodontitis and progression of chronic renal disease: a systematic review and meta-analysis**

#### **RESUMO**

A doença renal crônica (DRC) é um desafio à saúde pública e, pelo caráter irreversível, o retardo de sua progressão tem sido o foco das intervenções. A periodontite é investigada como fator de risco não tradicional no prognóstico da DRC. Essa revisão sistemática sintetizou estudos prévios que investigaram a relação da periodontite com progressão e complicação da DRC. Realizou-se buscas nas bases de dados Medline, Scopus, Web of Science e no BIREME, de estudos observacionais publicados até julho de 2018. Foram elegíveis estudos que investigaram a relação da exposição à periodontite com a progressão nos estágios da DRC ou óbito, além de marcadores de complicações desta doença. A avaliação da qualidade metodológica seguiu adaptação da Escala Newcastle Ottawa. Foram incluídos 17 artigos na síntese qualitativa e 10 nas metanálises. Nos estudos de coorte, o desfecho foi o óbito, exceto um estudo que avaliou decréscimo da função renal, enquanto nos transversais investigaram-se marcadores de desnutrição (6), inflamação (6), aterosclerose (2), distúrbio do metabolismo mineral e ósseo (2) e síndrome metabólica (1). Todos os artigos descreveram associação positiva da periodontite com os desfechos investigados, entretanto, em metade deles, também foram observados resultados não significantes para algumas variáveis. As medidas de associação metanalíticas apontaram para a relação da periodontite com hipoalbuminemia (RP=2,47; IC95%: 1,43-4,26), altos níveis de proteína C-reativa (RP=1,39; IC95%= 1,07-1,81), óbito por doença cardiovascular (RR=2,29; IC95%: 1,67-3,15) e óbito por todas as causas (RR=1,73; IC95%= 1,32-2,27). Os achados mostraram associação positiva da periodontite com marcadores de progressão e complicação da DRC.

**Palavras-chave:** Periodontite. Insuficiência renal crônica. Progressão da doença.

#### **ABSTRACT**

Chronic Kidney Disease (CKD) is a public health challenge and, because of the irreversible nature, the delay of its progression has been the focus of the interventions. Periodontitis is investigated as a non-traditional risk factor in the prognosis of CKD. This systematic review synthesized previous studies that investigated the relationship of periodontitis with progression and complication of CKD. We searched the Medline, Scopus, Web of Science and BIREME databases for observational studies published until July 2018. Studies that investigated the relationship of exposure to periodontitis with progression in the stages of CKD or death, in addition to markers of complications of CKD, were eligible. The evaluation of methodological quality followed adaptation of the Newcastle-Ottawa scale. We included 17 articles in the qualitative synthesis and 10 in the meta-analyzes. In the cohort studies, the outcome was death, except for one study that evaluated a decrease in renal function, while in the transverse studies markers of malnutrition (6), inflammation (6), atherosclerosis (2), mineral and bone metabolism disorder (2) and metabolic syndrome (1). All the articles described a positive association of periodontitis with the investigated outcomes, however, in half of them, non-significant results were also observed for some variables. The metanalytic association measures pointed to the relation of periodontitis with hypoalbuminemia (PR=2,47; CI<sub>95%</sub>: 1,43-4,26), high levels of C-reactive protein (PR = 1.39, CI<sub>95%</sub>: 1,07-1,81), death due to cardiovascular disease (RR=2,29; CI<sub>95%</sub>: 1,67-3,15) and death from all causes (RR=1.73; CI<sub>95%</sub>= 1,32-2,27). The findings showed a positive association of periodontitis with markers of progression and complication of CKD.

**Keywords:** Periodontitis. Chronic renal failure. Disease progression.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) na atualidade figura entre os principais desafios à saúde da população mundial. Além do crescente número de casos, trata-se de uma doença com alto impacto na qualidade de vida, resultante da carga de morbidade produzida, bem como da dinâmica do próprio tratamento (JHA; WANG; WANG, 2012). Os custos elevados para abordagem da DRC e a natureza crônica do tratamento também fornecem um desafio adicional aos sistemas de saúde (WEINER, 2009). Estima-se que haja uma variação da sua ocorrência entre 8 e 16% no mundo. Com o avanço nos processos de transição demográfica e epidemiológica em países subdesenvolvidos, espera-se que haja um incremento de casos de DRC, haja vista o esperado crescimento do envelhecimento populacional e de fatores de risco como diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (JHA et al., 2013).

As estratégias de enfrentamento da DRC em sua maioria estão direcionadas para retardar sua progressão para os estágios avançados e para o óbito, o que implica no controle de fatores de risco relacionados à sua progressão e ocorrência de complicações (WEINER, 2009). Os fatores de progressão da DRC reconhecidos atualmente incluem a causa da DRC, proteinúria, hipertensão arterial sistêmica grave, descontrole glicêmico em diabéticos, tabagismo, obesidade e presença de complicações ou comorbidades (KDIGO, 2013). Entretanto, esses fatores não têm sido suficientes para explicar o risco excessivo de iniciação, progressão e complicação da DRC, por isso outros fatores de risco não tradicionais têm sido investigados (LUYCKX et al., 2017).

Dentre esses, dado ao seu caráter imuno-inflamatório crônico, a periodontite tem sido apontada como possível fator de risco na progressão da DRC (CHAMBRONE et al., 2013, ZHANG et al., 2017), já que o processo inflamatório é reconhecido como componente essencial da DRC (AKCHURIN; KASKEL, 2015). Nesse sentido, a periodontite potencialmente apresenta uma influência direta na progressão da DRC, com redução contínua da função renal até a evolução para o óbito (ZHANG et al. 2017), ou indiretamente aumentando a ocorrência de complicações, que são associadas a maior velocidade de progressão da doença (RODRIGUES et al., 2014).

As doenças periodontais têm distribuição global, embora apresente variações importantes, sobretudo em termos etários e geográficos e, especificamente, a periodontite grave é apontada como a sexta doença mais comum em todo o mundo (DENTINO et al., 2013; FRENCKEN et al., 2017). Com base em uma revisão sistemática de carga global da prevalência e incidência desta doença, que incluiu 72 estudos e abrangeu 297.170 pessoas, distribuídas em 37 países, verificou-se que em 2010 a periodontite grave afetou 10,8% (IC95%: 10,1-11,6) ou 743 milhões de pessoas com idade entre 15 e 99 anos no mundo (KASSEBAUM et al. 2014).

O efeito da periodontite sobre outros agravos sistêmicos tem sido crescentemente investigado, com destaque para desfechos como as doenças cardiovasculares (DCV), DM, parto prematuro, baixo peso ao nascer, pneumonia nosocomial, síndrome metabólica, entre outros (WINNING; LINDEN, 2015). Diante disso, o objetivo dessa revisão sistemática foi sintetizar estudos prévios que investigaram o efeito da periodontite sobre a progressão e a ocorrência de complicações da DRC.

## **MÉTODO**

Para a execução desta revisão foram adotadas as recomendações *Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) (STROUP et al., 2000) e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2009). O protocolo da presente revisão foi cadastrado na base de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* - PROSPERO, do *National Institute for Health Research*, sob o número de registro CRD42017076555.

## **Busca e seleção de estudos**

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline, SCOPUS, *Web of Science* e na Biblioteca Virtual de Saúde, através da estratégia [(periodontal disease) OR (periodontitis) AND (chronic kidney disease) OR (end stage renal disease) OR (renal failure)], adaptando para cada base de dados. Para definição dos descritores da estratégia de busca, empregaram-se inicialmente termos científicos livres, relacionados à pergunta de investigação desta revisão, especificamente à população de estudo e ao evento de exposição estudado. Além disso, as palavras-chave que frequentemente apareceram na revisão da literatura anterior ao planejamento do estudo também foram consideradas para definição da estratégia de busca.

Todas as fases de busca, seleção e inclusão de artigos foram realizadas por dois pesquisadores independentes, e validados por um terceiro pesquisador, com vistas a minimizar vieses de seleção. Além disso, lançou-se mão de *software* gerenciador de referências *Mendeley*®, versão Desktop, para garantir a qualidade no arquivamento de cada registro recuperado da literatura, e posterior seleção dos estudos. A etapa de busca foi realizada até julho de 2018.

A busca e seleção dos estudos ocorreu a partir das etapas:

1. Identificação de estudos em bases de dados: executada a partir da aplicação da estratégia de busca nas bases de dados. Após obter a listagem final dos registros de cada base de dado, foi realizada a remoção daqueles duplicados. A lista final de registros foi direcionada para a etapa seguinte de seleção.
2. Seleção dos estudos: realizada através da leitura de título e resumo, para identificar estudos que respondessem à pergunta de investigação. Nas divergências entre os pesquisadores, houve direcionamento para a fase de leitura do texto completo. A lista final de estudos selecionados foi enviada para a fase seguinte.
3. Avaliação da elegibilidade: leitura completa de todos os estudos incluídos na etapa de seleção, para observar o atendimento aos critérios de inclusão e exclusão.

4. Inclusão final: definição dos estudos a serem incluídos na síntese qualitativa e quantitativa.

Salienta-se que foram realizados esforços para localização do texto completo dos artigos incluídos na fase de *seleção dos estudos*. Isso se deu através de consultas a plataformas digitais de acesso a conteúdos científicos, especificamente o Portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

#### **Critérios de seleção e elegibilidade:**

Foram incluídos na revisão artigos científicos resultantes de estudos epidemiológicos observacionais, publicados em português, inglês e espanhol. Estes deveriam ter como variável de exposição a *periodontite crônica* e como variável de desfecho a *progressão ou ocorrência de complicação da DRC*. A busca incluiu artigos publicados até julho de 2018.

Ademais, a definição do desfecho considerou situações de progressão da DRC ou complicações de saúde no indivíduo com DRC. A definição da progressão nos estudos elegíveis deveria considerar a Taxa de Filtração Glomerular (TFG), mudança de estágio da DRC ao longo do acompanhamento, bem como a ocorrência de óbito (NKF, 2002; NICE, 2008). Por outro lado, na definição da complicação da DRC, foram elegíveis estudos que utilizaram diagnóstico clínico e laboratorial, da própria complicação ou de seus biomarcadores.

Por outro lado, foram excluídos relatos de casos, cartas ao editor, artigos de revisão da literatura, estudos desenvolvidos em pacientes que receberam transplante renal, pesquisas essencialmente descritivas das condições orais de pacientes renais crônicos, trabalhos que investigaram o efeito da DRC na condição periodontal ou ainda o efeito da periodontite na ocorrência da DRC.

#### **Extração dos dados:**

A obtenção dos dados de interesse foi mediada por um formulário pré-definido, que compreendeu aspectos referentes à publicação, local de estudo, tipo e objetivo do estudo, população de estudo, tamanho amostral, grupos de comparação, critério para definição da periodontite, detalhamento do exame periodontal, definição do desfecho, ajuste por potenciais confundidores ou modificadores e medidas de efeito. Após isso, os dados foram organizados em quadros, compreendendo uma síntese qualitativa para possibilitar a comparação dos mesmos.

### **Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés:**

A avaliação qualitativa dos estudos teve como base a Escala *Newcastle-Ottawa* (WELLS, 2001). Chambrone et al. (2013) construíram uma adaptação deste instrumento em estudo anterior, que relacionava a periodontite com DRC. Assim, utilizou-se esta adaptação e novas alterações foram realizadas, de forma a torná-la mais apropriada às questões relevantes para esta investigação.

Originalmente, a Escala *Newcastle-Ottawa* avalia a qualidade de estudos através dos domínios *seleção dos grupos*, *comparabilidade dos grupos* e *avaliação da exposição/desfecho*. Com base nisso, estrelas foram atribuídas para as questões dentro de cada domínio, que equivalem a uma pontuação de qualidade. Ao final, a quantidade total de estrelas obtidas por cada estudo, definiu a força de evidência do mesmo, de forma que estudos com mais estrelas tem mais força de evidência (WELLS, 2001).

No Quadro 1 foram descritos os domínios e atributos considerados para avaliação da qualidade metodológica dos estudos, conforme a adaptação do instrumento para a presente pesquisa. Salienta-se que a pontuação de cada atributo foi ponderada a partir das informações apresentadas pelos autores na publicação, ou em outras publicações que tenham sido devidamente citadas e referenciadas pelos autores. Quando as informações necessárias para a avaliação estavam presentes em outras publicações indicadas pelos autores, estas igualmente foram consultadas. Para cada questão apenas uma estrela foi atribuída.

No domínio *desfecho*, foram abordados dois atributos referentes ao seguimento, exclusivamente para estudos de coorte: *seguimento da coorte por tempo suficiente para ocorrência do desfecho* e *definição de perdas amostrais no seguimento da coorte*.

Quadro 1: Escala para avaliação da qualidade metodológica dos estudos, adaptada de Wells (2001) e Chambrone et al. (2013)

<b>SELEÇÃO DE GRUPOS (exposição)</b>
--------------------------------------

<i>Cálculo amostral/poder do estudo</i>	<p>a. Sim ou estudo censitário*</p> <p>b. Não ou não descrito</p>
<i>Seleção de indivíduos sem periodontite</i>	<p>a. Da mesma comunidade que a coorte exposta*;</p> <p>b. De uma comunidade diferente;</p> <p>c. Nenhuma descrição da origem do grupo</p>
<i>Avaliação da condição periodontal</i>	<p>a. Adequada (diagnóstico baseado em sondagem/mensurações de boca completa, ex. PS e NIC ou avaliação radiográfica da boca inteira)*;</p> <p>b. Inadequada nível 1 (exame parcial da boca);</p> <p>c. Inadequada nível 2 (uso de índices questionáveis quanto a descrição do estado periodontal, como CPI ou avaliações sem sondagem, isto é, auto-relatados e índice periodontal não baseado em sondagem);</p> <p>d. Obscuro (métodos não claros ou não reportados)</p>
<i>Treinamento/calibração dos avaliadores da exposição</i>	<p>a. Treinamento e/ou Calibração*;</p> <p>b. Não ou não descrito;</p>
<i>Descrição clara da coleta de dados</i>	<p>a. Completa (descreve dentes e sítios avaliados. Descrição dos marcadores periodontais mensurados, como recessão, PS, NIC, IS, IP).*</p> <p>b. Parcial (Não descreve todos os elementos acima apontados)</p> <p>c. Não</p>
<b>COMPARABILIDADE</b>	
<i>Gestão de fatores de confusão (coleta de dados e investigação do efeito)</i>	<p>a. Estudo reporta análise estatística considerando potenciais confundidores para DRC*</p> <p>b. Estudo não reporta análise estatística considerando potenciais confundidores para DRC (análise não ajustada)</p>
<b>DESFECHO</b>	
<i>Averiguação/critérios aplicados para definição da DRC</i>	<p>a. Adequado (mensuração da TFG, indivíduos em terapia renal substitutiva ou registros médicos seguros)*</p> <p>b. Inadequado (dados coletados usando outros métodos)</p> <p>c. Obscuro (Métodos não claros ou não reportados)</p>
<i>Avaliação do desfecho (complicação ou progressão da DRC)</i>	<p>a. Mensuração direta do marcador necessário para definição (exame laboratorial, medida antropométrica, etc) ou obtenção através de registros seguros (radiografias, registros médicos, atestado de óbito, etc.)*</p> <p>b. Linkage*</p> <p>c. Auto referido</p> <p>d. Não descrito</p>
<i>Marcador utilizado para averiguação do desfecho (complicação ou progressão da DRC)</i>	<p>a. Adequado (Para cada desfecho um marcador pode ser apropriado)*</p> <p>b. Parcialmente adequado (marcador insuficiente para definir o desfecho ou nem todos os desfechos estudados foram medidos através de marcador adequado)</p> <p>c. Inadequado (marcador não recomendado para medir o desfecho)</p>
<i>Seguimento por tempo suficiente para ocorrência do desfecho**</i>	<p>a. Sim* (ao menos 12 meses)</p> <p>b. Não</p> <p>c. Não relata o tempo de seguimento</p>
<i>Definição de perdas amostrais no seguimento da coorte**</i>	<p>a. Acompanhamento completo - todos os sujeitos contabilizados *</p>

	<p>b. Sujeitos perdidos no seguimento improváveis de introduzir viés (na descrição indivíduos perdidos não diferem dos indivíduos acompanhados)*</p> <p>c. Indivíduos perdidos no seguimento prováveis de introduzir viés (na descrição indivíduos perdidos diferem dos indivíduos acompanhados) ou não descrição desses perdidos</p> <p>d. Nenhuma declaração sobre perdas</p>
<i>Análise estatística</i>	<p>a. O procedimento de análise dos dados é claramente descrito, e a medida da associação é apresentada, incluindo os intervalos de confiança ou nível de probabilidade (valor de p).*</p> <p>b. O procedimento de análise dos dados não foi descrito ou a apresentação de medidas de associação foi incompleta (não apresenta algum dos elementos pontuados acima).</p>

\*Condição que atribuiu a pontuação para o atributo

\*\*Atributos avaliados exclusivamente em estudos de coorte

**CPI:** Índice Periodontal Comunitário; **IP:** Índice de Placa; **IS:** Índice de Sangramento; **NIC:** Nível de inserção clínica; **PS:** Profundidade de sondagem

Com base na escala de avaliação adotada, cada publicação recebeu um máximo de 10 pontos, para estudos transversais, e 12 pontos, para estudos de coorte. Adotou-se como parâmetro para obtenção do risco de viés, a posição do estudo na distribuição do quantitativo de estrelas, para estudos de coorte, e o percentual de pontos em relação à pontuação total, para estudos transversais. Ambos os critérios representam uma proposição dos autores, que considerou a distribuição das pontuações possíveis para os estudos.

Dessa forma, dentre os estudos de coorte, aqueles com 10-12 pontos foram considerados de alta qualidade/baixo risco de viés (4º quartil), 4-9 pontos de qualidade média/médio risco de viés (2º e 3º quartis) e  $\leq 3$  pontos de baixa qualidade metodológica/alto risco de viés (1º quartil).

Para os estudos transversais, aqueles com 8-10 pontos foram considerados de alta qualidade/baixo risco de viés (ao menos 80% da pontuação total), 5-7 pontos de qualidade média/médio risco de viés (50 a 79% da pontuação total) e  $\leq 4$  pontos de baixa qualidade metodológica/alto risco de viés (apenas 49% ou menos da pontuação total).

### **Análise e síntese quantitativa dos resultados:**

A seleção dos estudos incluídos na metanálise considerou critérios relacionados a homogeneidade metodológica. Dessa forma, para inclusão, os artigos deveriam ter desenhos de estudo semelhantes, ao menos um desfecho em comum, e categorização similar das variáveis de exposição e desfecho. Ademais, o artigo deveria dispor dos dados necessários à obtenção das medidas metanalíticas ou possibilitar o cálculo dos mesmos.

Foram realizadas quatro diferentes metanálises de medida de associação, de acordo com o desfecho estudado. Na primeira e segunda metanálise, foram utilizados três estudos de coorte, que avaliaram os desfechos *óbito por todas as causas* e *óbito por DCV*, considerados indicadores de progressão da DRC. A terceira e quarta metanálise foram realizadas com estudos transversais, que investigaram indicadores de complicação da DRC. Desses estudos, 3 avaliaram o desfecho *albuminemia* (marcador laboratorial para desnutrição energético-proteica - DEP) e 4 avaliaram o desfecho *alto nível sérico de proteína C-reativa* (marcador laboratorial para inflamação sistêmica).

A obtenção das medidas metanalíticas não utilizou as medidas de associação apresentadas nos estudos individuais. Os dados extraídos dos estudos individuais para realização da metanálise corresponderam às frequências de ocorrência do desfecho no grupo exposto e no grupo não exposto, bem como o tamanho total destes grupos. As metanálises utilizaram o Modelo de Efeitos Aleatórios. Na obtenção das medidas analíticas, a estimação da variabilidade entre os estudos foi produzida através do método de DerSimonian e Laird, enquanto o método de Mantel-Heanszel foi aplicado na ponderação das medidas de associação individuais dos estudos incluídos. Após isso, os resultados foram apresentados através de gráfico de floresta (*forest plot*) (HIGGINS et al., 2011).

Para cada metanálise, o pressuposto de homogeneidade foi verificado a partir do teste Q de Cochran ( $\chi^2$ ), com significância de 5%, além da estatística  $I^2$ , usada para apontar o impacto da heterogeneidade na medida de associação. A partir do  $I^2$ , a heterogeneidade foi classificada em: não heterogeneidade (próximo a 0%), baixa heterogeneidade (próximo a 25%), heterogeneidade moderada (próximo a 50%) e alta heterogeneidade (próximo a 75%) (HIGGINS et al., 2011).

Neste estudo, a análise estatística foi realizada através do software STATA® versão 13.

## RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados, foram identificados 1.590 registros de publicação, dos quais 828 foram removidos na avaliação de duplicatas. Assim, 762 registros foram incluídos na fase de seleção de publicações, através do rastreamento de título e resumo. Posteriormente, 78 publicações foram incluídas na fase de avaliação de elegibilidade e, após a leitura do texto completo, apenas 17 (referente a 15 estudos) foram efetivamente incluídas nesta revisão, visto que 3 publicações das 20 elegíveis, foram apontadas com alto risco de viés na avaliação da

qualidade metodológica. A Figura 1 detalha o fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática, bem como a justificativa para as exclusões realizadas.

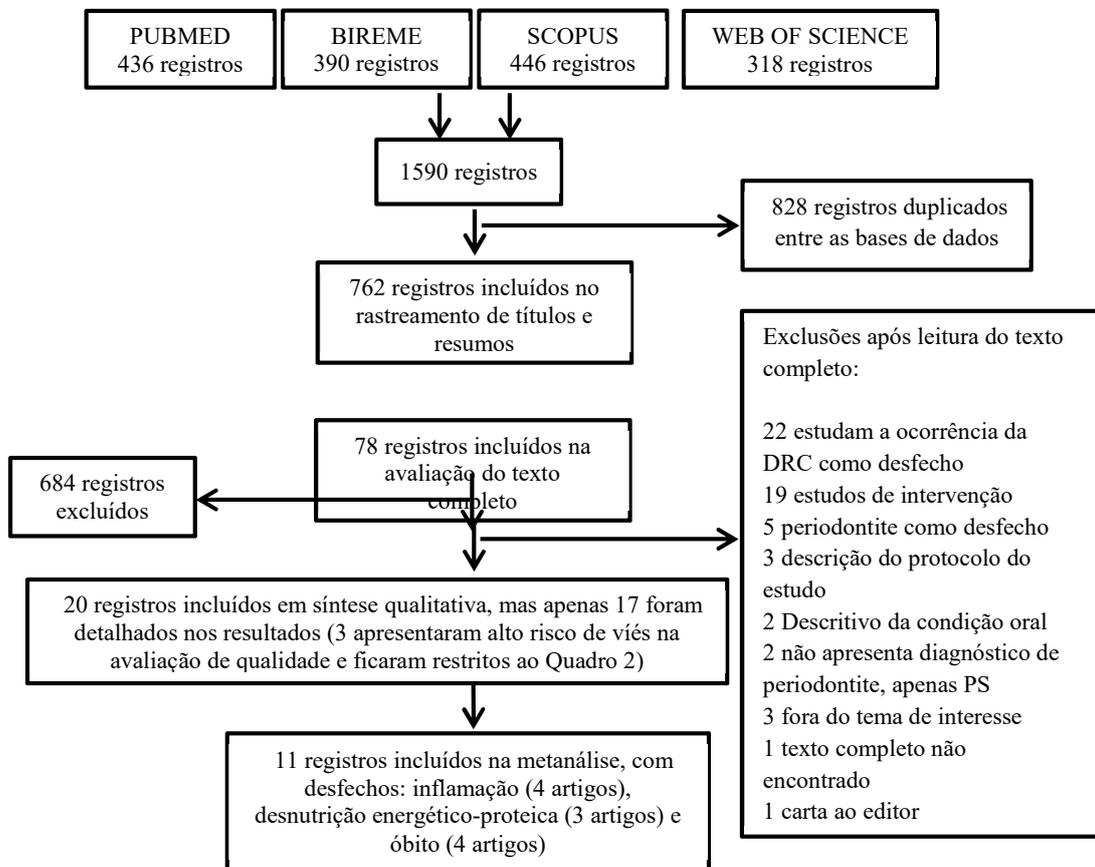


Figura 1: Fluxograma da busca, seleção e inclusão dos artigos na revisão sistemática e metanálise

### Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

Na avaliação da qualidade metodológica, a pontuação atribuída aos estudos variou entre 3 e 11 pontos. A definição do risco de viés, ilustrada na Tabela 1, aponta que houve predomínio da categoria baixo risco de viés (47,4%; 9 publicações), seguida de médio risco de viés (36,8%; 8 publicações). Apenas três publicações foram avaliadas com alto risco de viés, devido à baixa qualidade metodológica (15,8%), todas de estudos transversais. Nenhuma publicação de estudo de coorte obteve pontuação máxima, embora a maioria (5 publicações) tenha sido avaliada com alta qualidade metodológica e baixo risco de viés. Apenas 1 publicação referente a estudos transversais obteve a pontuação máxima, e a maioria (5 publicações) foi considerada de média qualidade metodológica e médio risco de viés.

Tabela 1: Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés das publicações

AUTOR/ANO	DESENHO	E <sup>1</sup>	C <sup>2</sup>	D <sup>3</sup>	TOTAL	RISCO DE VIÉS
1. Ruokonen et al., 2017	Coorte	**		*****	7	médio

2. Ruospo et al., 2017	Coorte	*****	*	*****	11	baixo
3. Sharma et al., 2016	Coorte	****	*	*****	10	baixo
4. Ricardo et al., 2015	Coorte	****	*	*****	10	baixo
5. Iwasaki et al., 2012	Coorte	****	*	*****	10	baixo
6. Chen et al., 2011a	Coorte	*	*	*****	7	médio
7. Kshirsagar et al., 2009	Coorte	****	*	*****	10	baixo
8. Cholewa et al. 2018	Transversal	****		***	7	médio
9. Ausavarungnirun et al. 2016	Transversal	**		****	6	médio
10. Garneata et al., 2015	Transversal	*	*	**	4	alto
11. Rodrigues et al., 2014	Transversal	****	*	****	9	baixo
12. Anand et al., 2013	Transversal	*		***	4	alto
13. Cusumano et al., 2013	Transversal	*		**	3	alto
14. Chen et al., 2011b	Transversal	*	*	****	6	médio
15. Ioannidou et al., 2011	Transversal	****	*	****	9	baixo
16. Schubert et al., 2009	Transversal	***		***	6	médio
17. Kshirsagar et al., 2007	Transversal	*****	*	****	10	baixo
18. Cengiz et al., 2007	Transversal	****		****	8	baixo
19. Chen et al., 2006	Transversal	**		****	6	médio
20. Franek et al., 2006	Transversal	*		****	5	médio

<sup>1</sup>E=Definição dos grupos de estudo; <sup>2</sup>C=Comparabilidade; <sup>3</sup>D=Desfecho

## Características gerais dos estudos

O Quadro 2 sumariza as publicações incluídas nessa revisão e descreve seus elementos principais.

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
Cholewa et al., 2018  <b>Journal of Applied Oral Science</b>  Polônia	<b>Transversal</b>  Analisar a associação entre condições periodontais e inflamatória, estado nutricional e distúrbios do metabolismo do fosfato de cálcio na hemodiálise pacientes.	128 indivíduos em hemodiálise (25 edêntulos) Comparação: 38 com periodontite moderada a grave (36,9%)  65 sem periodontite/gengiv ite	Offenbacher, Barros, Beck (2008)  BGI-H: PS≤3mm e SS <10%  BGI-G: PS≤3mm e SS >10%  P1: PS≥4mm e SS <10%  P2: PS≥4mm e SS maior que 10% e menor que 50%  P3: PS≥4mm e SS ≥ 50%  Saudável/gengivite : BGI-H e BGI-G  Periodontite: P1, P2 e P3  Exame completo: Mensuração em quatro sítios por dentes, de todos os dentes.	Marcador de inflamação: Níveis séricos de PCR  Marcador nutricional: Níveis séricos de albumina  Marcador do metabolismo de cálcio-fosfato: Níveis séricos de cálcio Níveis séricos de fósforo Níveis séricos de fosfatase alcalina Níveis séricos de PTH	NÃO*: Os grupos com e sem periodontite não diferiram significativamente quanto aos marcadores de inflamação (p=0,264) nutricionais (p=0,601) e do metabolismo de cálcio-fosfato. Ademais, os marcadores periodontais não apresentaram correlação significativa com marcadores de inflamação e metabolism cálcio-fosfato.  SIM*: Verificou-se correlação negativa entre PS e albumina sérica (p=0,05).	Não executada
Ruokonen et al., 2017  <b>Journal of periodontology</b>  Finlândia	<b>Coorte prospectiva (máximo de 157 meses de seguimento, sem reexame bucal)</b>  Investigar se a carga inflamatória de	144 indivíduos com DRC pré- diálise (TFG≤20ml/min/1. 73m)  Comparação 1:	CDC/AAP  Periodontite moderada: dois ou mais dentes com NIC ≥ 4 mm em sítios	Óbito	SIM*: Na modelagem de regressão de Cox, periodontite moderada foi associada com maior mortalidade [HR= 1,699, IC <sub>95%</sub> 1,019- 2,834].  NÃO*: Na análise bivariada, não houve diferença entre o grupo que sobreviveu em relação ao grupo que foi a óbito, quanto à	Não executada  Os autores não descrevem a comparação dos grupos de comparação, segundo covariáveis.

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
	doença oral ou etiologia diferente (nefropatia diabetes vs outras etiologias) de DRC pode ser associado com a mortalidade dos indivíduos.	76 com periodontite moderada (52,8%) 68 sem periodontite moderada  Comparação 2: 73 com escores de PIBI 0-5 71 com escores de PIBI 6-111	interproximais ou PS $\geq$ 5 mm.  PIBI: Calculado pela soma do número de sítios periodontais indicando periodontite moderada com o número ponderado (2) de sítios periodontais indicando periodontite avançada.  Exame completo: Mensuração em seis sítios por dentes, de todos os dentes.		periodontite moderada (p=0,056) e escores de PIBI (p=0,323).	
Ruospo et al., 2017  <b>BMC Nephrology</b>  Argentina, França, Hungria, Itália, Polônia, Portugal e Espanha ORAL-D Study	<b>Coorte prospectiva (seguimento médio de 22.1 meses)</b>  Avaliar se a doença oral era associada à mortalidade por todas as causas e cardiovascular em adultos tratados com hemodiálise.	3338 indivíduos com 18 anos ou mais, em hemodiálise  Coorte completa: 1355 com periodontite moderada a grave (40,6%) 1983 sem periodontite ou periodontite leve  Escore de propensão	Sistema CPI modificado  0 = saudável 1 = sangramento 2 = cálculo 3 = bolsa 4-5 mm 4 = bolsa $\geq$ 6 mm.  Sem periodontite: CPI 0 Periodontite leve: CPI 1 e 2 Periodontite moderada: CPI 3	Óbito por todas as causas  Óbito por DCV	SIM: A sobrevida global e sobrevida específica cardiovascular foi maior entre indivíduos com periodontite do que naqueles sem periodontite, tanto na coorte inteira (p=0,003) quanto no pareamento (p<0,001).  NÃO: O risco ajustado de óbito por todas as causas [HR=0,94, IC <sub>95%</sub> 0,73 a 1,21] e óbito por DCV [HR=0,91, IC <sub>95%</sub> 0,64-1,29]) não diferiu significativamente entre os participantes, com base na presença de periodontite. Da mesma forma, na ponderação de acordo com o escore de propensão para periodontite, não houve diferença no risco de óbito por todas as	Idade, sexo, tabagismo, renda familiar, infarto do miocárdio, IMC, pressão arterial, hemoglobina, fósforo, número de dentes e tempo de diálise.  Pareamento 1:1 através de escore de propensão, incluindo idade, sexo, número de dentes, renda, tabagismo, tempo de diálise.

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ <b>Outros marcadores</b>	Associação principal*/ <b>Associação com outros marcadores</b>	Análise multivariada
		(exclusão de 628 indivíduos) 1355 com periodontite moderada a grave 1355 sem periodontite ou periodontite leve	Periodontite grave: CPI 4.  Sem periodontite: CPI 0-2 Com periodontite: CPI 3-4  Exame completo: seis sítios de todos os dentes.		causas [HR= 0,83, IC <sub>95%</sub> 0,68-1,00] e óbito por DCV [HR=0,76, IC <sub>95%</sub> 0,58-1,00].	
Ausavarungnirun et al., 2016  <b>BMJ Open</b>  Tailândia	<b>Transversal</b>  Avaliar a associação entre as doenças dentárias e periodontais, em pacientes tailandeses, com vários estágios da DRC.	90 indivíduos com DRC por ao menos 90 dias e idade maior que 20 anos  Comparação: 22 com periodontite grave (24,44%) 68 sem periodontite grave	Sistema CPI  0 = saudável 1 = SS 2 = cálculo 5 = cálculo e SS 3 = bolsa 4-6 mm 4 = bolsa > 6 mm.  Sem periodontite: CPI 1, 2 ou 5 Periodontite moderada: CPI 3 Periodontite grave: CPI 4. Gengivite: CPI 1, 2 e 5 Periodontite: periodontite moderada e grave.  Exame parcial: seis sítios ao redor de dentes índices, com registro apenas da condição mais grave.	Hipoalbuminemia (albumina < 3,8g/dL)	SIM: Houve associação positiva da periodontite grave com hipoalbuminemia [OR=5,88, IC <sub>95%</sub> 1,64-21,11].	Não executada  Os autores não descrevem a comparação dos grupos de comparação, segundo covariáveis.

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
Sharma et al., 2016  <b>Journal of Clinical Periodontology</b>  EUA (NHANES III)	<p><b>Coorte (máximo de 18.2 anos de seguimento, sem reexame bucal)</b></p> <p>Avaliar a associação entre periodontite, outros tradicionais fatores de risco e mortalidade, em indivíduos com DRC estágio 3-5.</p>	<p>13.784 indivíduos (861 com DRC estágio 3-5 e 12.923 sem DRC)</p> <p>Comparação: 10.446 sem periodontite 1.809 com periodontite (14,8%) 1.529 edêntulos</p>	<p>CDC/AAP Page &amp; Eke, 2007</p> <p>Não descreve no texto o critério de definição da periodontite que afirma utilizar.</p> <p>Exame parcial: Mensurado em dois sítios por dente, excluindo os terceiros molares, em um quadrante inferior e um superior escolhidos aleatoriamente.</p>	<p>Óbito por todas as causas</p> <p>Óbito por DCV</p> <p><b>TFG, RCA, IMC, colesterol, HDL</b></p>	<p>SIM*: Houve associação positiva da periodontite [RR<sub>M1</sub>=1,78, IC<sub>95%</sub> 1,59-2,00; RR<sub>M2</sub>=1,36, IC<sub>95%</sub> 1,22-1,51] e edentulismo [RR<sub>M1</sub>=1,83, IC<sub>95%</sub> 1,64-2,05; RR<sub>M2</sub>=1,32, IC<sub>95%</sub> 1,17-1,50] com o óbito por todas as causas. Também houve associação positiva da periodontite [RR<sub>M1</sub>=1,79, IC<sub>95%</sub> 1,52-2,11; RR<sub>M2</sub>=1,38, IC<sub>95%</sub> 1,16-1,65] com óbito cardiovascular.</p> <p>Em 10 anos, a mortalidade geral para indivíduos com DRC, no estrato sem periodontite, foi: 32% [29-35%] para aqueles sem outros fatores de risco tradicionais, 43% [38-49%] para diabéticos, 34% [29-39%] para hipertensos e 58% [51-65%] para fumantes.</p> <p>Para o estrato com periodontite, os valores foram: 41% [36-47%] para aqueles sem outros fatores de risco tradicionais, 55% [47-63%] para diabéticos, 44% [37-52%] para hipertensos e 71% [62-79%] para fumantes.</p> <p>Em todas as comparações, a presença de periodontite elevou a mortalidade, entretanto, na presença de hipertensão e fumo, os intervalos para os estratos com e sem periodontite tiveram pontos comuns.</p> <p>Já a mortalidade cardiovascular, em 10 anos, em indivíduos com DRC, no estrato sem periodontite, foi: 16% [14-19%] para aqueles sem outros fatores de risco tradicionais, 24% [19-30%] para diabéticos, 21% [16-28%] para hipertensos e 33% [22-44%] para fumantes.</p> <p>Para o estrato com periodontite, os valores foram: 22% [19-27%] para aqueles sem outros fatores de risco tradicionais, 32% [27-</p>	<p>M1: Idade M2: M1+sexo, etnia, estado de DRC, diabetes, hipertensão, tabagismo, pressão de pulso, história de doença cardiovascular (ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca), consumo de álcool, RCA, colesterol, HDL, IMC, atividade física e as medidas sócio-econômico (renda familiar, estado civil e nível de escolaridade).</p> <p>Estratificação do grupo com DRC por: condição periodontal (não foi apresentado valor de p para teste de homogeneidade).</p>

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
					<p>39%] para diabéticos, 29% [22-37%] para hipertensos e 43% [32-56%] para fumantes. Em todas as comparações, a presença de periodontite elevou a mortalidade, entretanto, os intervalos para os estratos com e sem periodontite tiveram pontos comuns.</p> <p>A presença da periodontite reduziu a sobrevida dos indivíduos com DRC, associada ou não a outros fatores de risco (hipertensão, diabetes e fumo), para mortalidade geral e cardiovascular. Não se faz referência à significância estatística dessas diferenças.</p> <p><b>SIM*: Apenas a TFG foi significativamente associada a periodontite.</b></p>	
<p>Garneata et al., 2015*</p> <p><b>Journal of Renal Nutrition</b></p> <p>Romênia</p>	<p><b>Transversal</b></p> <p>Avaliar a relação entre doença periodontal inflamação e má nutrição em indivíduos sob hemodiálise.</p>	<p>238 indivíduos em hemodiálise</p> <p>Comparação 1: 58 sem periodontite 180 com periodontite (75,6%)</p> <p>Comparação 2: 58 sem periodontite 42 com periodontite grave (17,6%)</p>	<p>Sem periodontite/periodontite leve: PS &lt; 4mm</p> <p>Periodontite moderada: PS 4-5 mm</p> <p>Periodontite grave: ≥ 6 mm</p> <p>Exame parcial: autores não descrevem o exame periodontal, mas apontam que o mesmo foi realizado segundo OMS.</p>	<p>Marcadores nutricionais: IMC</p> <p>Níveis séricos de albumina</p> <p>Albumina sérica &lt; 3,5g/dL</p> <p>SGA</p> <p>Marcador de inflamação: Níveis séricos de PCR</p> <p>PCR &gt;12 mg/L</p> <p><b>Kt/V, bicarbonato e hemoglobina</b></p>	<p>SIM*: Houve associação estatisticamente significativa da periodontite com SGA e níveis de PCR &gt;12 mg/L. Da mesma forma, a periodontite grave foi significativamente associada com SGA, albumina &lt; 3,5g/dL, níveis de PCR e PCR &gt;12 mg/L.</p> <p>A análise multivariada revelou associação entre periodontite grave e PCR &gt;12 mg/L [beta=1,18, IC<sub>95%</sub> 1,01-4,56].</p> <p>NÃO: Não houve associação significativa da periodontite com IMC e albumina. Da mesma forma, a periodontite grave não foi associado a IMC e níveis séricos de albumina.</p> <p><b>SIM: Houve associação estatisticamente significativa apenas entre periodontite grave e hemoglobina.</b></p>	<p>Realizada apenas os marcadores inflamatórios. IMC, hemoglobina índice de resistência a darbopoietina, PCR, SGA, gênero, tabagismo, DM</p>

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
Ricardo et al., 2015  <b>BMC Nephrology</b>  EUA (NHANES III)	<p><b>Coorte prospectiva (seguimento mediano de 14 anos, sem reexame bucal)</b></p> <p>Avaliar o efeito conjunto de doença periodontal e DRC sobre a mortalidade.</p>	<p>10.755 indivíduos</p> <p>Comparação: 193 com DRC (estágio 3-5) e periodontite (14,4%) 1142 com DRC (estágio 3-5) e sem periodontite 625 sem DRC e com periodontite 8795 sem DRC e sem periodontite</p>	<p>CDC/AAP Page &amp; Eke, 2007</p> <p>Com periodontite: periodontite moderada (<math>\geq 2</math> sítios mesiais com <math>NIC &gt; 4</math> mm ou <math>\geq 2</math> sítios mesiais com <math>PS \leq 5</math> mm – não no mesmo dente) e severa (<math>\geq 2</math> sítios mesiais com <math>NIC &gt; 6</math> mm ou <math>\geq 2</math> sítios mesiais com <math>PS &gt; 5</math> mm – não no mesmo dente)</p> <p>Exame parcial: Mensurado em dois sítios em cada dente de dois quadrantes selecionados aleatoriamente (um superior e um inferior)</p>	<p>Óbito por todas as causas</p> <p>Óbito por DCV</p> <p><b>Hipertensão, DCV, IMC, hemoglobina glicosilada, colesterol, PCR e leucócitos.</b></p>	<p>SIM*: Para o desfecho mortalidade por todas as causas, a presença da periodontite associada à DRC [<math>RR_{M1}=2,69</math>, <math>IC_{95\%}</math> 2,14-3,40; <math>RR_{M2}=2,07</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,65-2,59] elevou o risco de óbito mais que apenas a presença da DRC [<math>RR_{M1}=1,85</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,57-2,18; <math>RR_{M2}=1,55</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,30-1,84], em comparação a indivíduos sem periodontite e DRC.</p> <p>A presença da periodontite associada à baixa TFG [<math>RR_{M1}=2,28</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,72-3,02; <math>RR_{M2}=1,68</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,20-2,36] elevou o risco de óbito mais que apenas a presença da baixa TFG [<math>RR_{M1}=1,58</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,30-1,93; <math>RR_{M2}=1,39</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,12-1,71], em comparação a indivíduos sem periodontite e baixa TFG.</p> <p>A presença da periodontite associada à albuminúria [<math>RR_{M1}=2,68</math>, <math>IC_{95\%}</math> 2,06-3,49; <math>RR_{M2}=1,90</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,47-2,46] elevou o risco de óbito mais que apenas a albuminúria [<math>RR_{M1}=2,12</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,78-2,52; <math>RR_{M2}=1,65</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,39-1,98], em comparação a indivíduos sem periodontite e albuminúria.</p> <p>Para o desfecho mortalidade por DCV, a presença da periodontite associada à DRC [<math>RR_{M1}=3,03</math>, <math>IC_{95\%}</math> 2,18-4,21; <math>RR_{M2}=2,11</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,52-2,94] elevou o risco de óbito mais que apenas a presença da DRC [<math>RR_{M1}=2,30</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,89-2,80; <math>RR_{M2}=1,74</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,41-2,15], em comparação a indivíduos sem periodontite e DRC.</p> <p>A presença da periodontite associada à baixa TFG [<math>RR_{M1}=2,21</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,38-3,56; <math>RR_{M2}=1,45</math>, <math>IC_{95\%}</math> 0,80-2,62] elevou o risco de óbito mais que apenas a presença da baixa TFG [<math>RR_{M1}=1,79</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,33-2,41; <math>RR_{M2}=1,45</math>, <math>IC_{95\%}</math> 1,05-1,99], em</p>	<p>M1: Idade, gênero, raça, nível educacional, renda anual</p> <p>M2: M1+diabetes, hipertensão arterial, tabagismo, DCV, IMC, história familiar de DCV, hemoglobina glicosilada, colesterol total e pressão arterial sistólica.</p>

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
					comparação a indivíduos sem periodontite e baixa TFG. A presença da periodontite associada à albuminúria [RR <sub>M1</sub> =2,90, IC <sub>95%</sub> 1,91-4,43; RR <sub>M2</sub> =1,75, IC <sub>95%</sub> 1,12-2,73] elevou o risco de óbito mais que apenas a albuminúria [RR <sub>M1</sub> =2,56, IC <sub>95%</sub> 2,06-3,19; RR <sub>M2</sub> =1,78, IC <sub>95%</sub> 1,40-2,28], em comparação a indivíduos sem periodontite e albuminúria.  <b>SIM: No grupo com DRC, houve associação significativa apenas para DCV e hemoglobina glicosilada.</b>	
Rodrigues et al., 2014  <b>Journal of Clinical Periodontology</b>  Brasil  São Luís -MA	<b>Transversal</b>  Investigar a influência da condição periodontal em biomarcadores séricos de indivíduos em hemodiálise.	96 indivíduos em hemodiálise  Comparação: 57 com periodontite (59,4%) 39 sem periodontite	CDC/AAP Page & Eke, 2007  Periodontite: pelo menos 2 sítios interproximais, em dentes diferentes, com NIC≥4mm e/ou pelo menos dois sítios interproximais, em dentes diferentes, com PS≥5mm.  Exame completo: Medido em 6 sítios de todos os dentes, exceto 3º molar	Marcador de estado nutricional: Hipoalbuminemia (albumina <3,5 g/dL)  Marcador de metabolismo ósseo: Hiperfosfatemia (fósforo>5,5 mg/dL)  <b>Albumina, Fósforo Creatinina, Transferrina Ferritina, Ferro Fosfatase alcalina, Cálcio, Fósforo Potássio, Hemoglobina</b>	SIM*: Verificou-se associação negativa entre periodontite e hiperfosfatemia [OR <sub>bruto</sub> =0,26, IC <sub>95%</sub> 0,11-0,64; OR <sub>M1</sub> =0,21, IC <sub>95%</sub> 0,07-0,64]. Por outro lado, verificou-se associação positiva entre periodontite e hipoalbuminemia [OR <sub>bruto</sub> =7,33, IC <sub>95%</sub> 2,01-26,63; OR <sub>M2</sub> =9,10, IC <sub>95%</sub> 1,48-55,83]  <b>SIM: Houve associação estatisticamente significante entre periodontite e níveis de albumina e fósforo apenas.</b>	M1: Gênero, idade, tabagismo, hipertensão e hipoalbuminemia  M2: Gênero, idade, tabagismo, hipertensão e hiperpotassemia
Anand et al., 2013*  <b>Biomedicine</b>  Índia	<b>Transversal</b>  Estimar o efeito adverso da periodontite em indivíduos sob hemodiálise,	75 indivíduos em hemodiálise  Comparação: 59 com gengivite	Os autores não descrevem o critério para definição de periodontite, apenas apontam que foi avaliado o	Marcadores nutricionais: Albumina Circunferência muscular do meio do braço (MAMC) IMC	SIM*: Os valores de MIS e PCR foram significativamente menores em indivíduos com periodontite em comparação àqueles com gengivite. Por outro lado, o nível de albumina foi significativamente menor naqueles com gengivite.	Não executada. O modelo apresentado no artigo coloca o PDI como variável desfecho e não exposição.

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
	comparando a gravidade da periodontite com desnutrição e inflamação.	16 com periodontite (21,33%)	Índice de placa (PI) (Sillness & Loe) e PDI (Ramjord).	Escore de desnutrição-inflamação (MIS)  Marcador inflamatório: PCR	NÃO*: Não houve correlação de níveis de PI e PDI com: albumina [r PI=0,031, p=0,791; r PDI= -0,015, p=0,898], MAMC [r PI=0,011, p=0,924; r PDI=0,063, p=0,592], IMC [r PI= -0,092, p=0,430; r PDI= 0,118, p=0,313], MIS [r PI= -0,090, p=0,441; r PDI= -0,166, p=0,154] e PCR [r PI=0,047, p=0,691; r PDI= 0,16, p=0,894].	
Cusumano et al., 2013*  Nefrología, diálisis y transplante  Argentina	<b>Transversal</b>  Avaliar o estado de saúde bucal e, em particular, a prevalência de doença periodontal, em uma população sob tratamento de hemodiálise, e avaliar sua associação com fatores já demonstrados na população geral ou associados a própria situação clínica da doença renal.	65 indivíduos em hemodiálise  Comparação: 41 com doença periodontal (63,1%) 24 sem doença periodontal	Não explicitados pelos autores. É citado nas limitações do estudo que não foram utilizadas sondas para avaliar PS e nem avaliação radiográfica para verificar perda óssea.	Marcadores inflamatórios: Albuminemia PCR (> 6 mg/dL)	SIM*: Verificou-se associação significativa entre doença periodontal e PCR.  NÃO*: Não houve associação significativa entre doença periodontal e albuminemia.	Não executada
Iwasaki et al., 2012  American Journal of Kidney Disease  Japão (NIIGATA STUDY)	<b>Coorte (seguimento por dois anos, sem reexame bucal)</b>  Investigar se a doença periodontal em japoneses idosos poderia ser um fator de risco para redução da função renal.	317 indivíduos com TFG $\geq$ 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>  Comparação: 79 indivíduos no quarto maior quartil do PISA 238 indivíduos nos três menores quartis do PISA	O PISA foi calculado para cada participante usando nível clínico de inserção, recessão e SS.  Exame completo: mensuração de seis sítios por dente, em todos os dentes.	Decréscimo da função renal (TFG)  <b>Proteínúria, hiperglicemia, hipertensão, hipercolesterolemia, hipertriglicidemia e baixo HDL</b>	SIM*: Houve associação positiva entre o mais alto quartil do PISA e a presença de decréscimo da função renal [OR <sub>bruta</sub> =2,58, IC <sub>95%</sub> 1,34-4,98; OR <sub>ajustada</sub> =2,24, IC <sub>95%</sub> 1,05-4,79].  NÃO: Na linha de base, não foi verificada associação estatisticamente significativa entre os quartis do PISA e os níveis de creatinina e TFG.  <b>NÃO: Não houve associação com marcadores do monitoramento da DRC</b>	TFG na linha de base, gênero, renda, educação, limpeza interdental, uso de álcool, tabagismo, proteinúria, glicemia, pressão arterial, triglicérides, obesidade

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
<p>Chen et al., 2011a</p> <p><b>American Journal of Kidney Disease</b></p> <p>Taiwan</p>	<p><b>Coorte (seguimento por seis anos, sem reexame bucal)</b></p> <p>Investigar se periodontite está associada a desfecho de indivíduos em hemodiálise.</p>	<p>253 indivíduos em hemodiálise</p> <p>Comparação: 104 indivíduos sem periodontite ou com grau leve 98 indivíduos com periodontite moderada (38,7%) 51 indivíduos com periodontite grave (20,1%)</p>	<p>Ramfjord, 1967 PDI</p> <p>1-gengivite leve; 2-gengivite moderada; 3-gengivite avançada; 4-perda de inserção até 3 mm; 5-perda de inserção 3-6 mm; 6-perda de inserção maior que 6 mm.</p> <p>Sem periodontite/periodontite leve: 3&lt;PDI≤4</p> <p>Periodontite moderada: 4&lt;PDI≤5</p> <p>Periodontite grave: 5&lt;PDI≤6</p> <p>Exame parcial: 6 dentes indicados por um especialista (3, 9, 12, 19, 25, 28)</p>	<p>Óbito por todas as causas</p> <p>Óbito por DCV</p> <p><b>Albumina, Ureia, Creatinina, Colesterol, PCR ultra sensível, Hematócrito, Plaquetas, Duração da hemodiálise, nPCR, Kt/V</b></p>	<p>SIM*: Houve associação positiva entre periodontite grave e óbito por todas as causas [OR<sub>bruta</sub>=4,06, IC<sub>95%</sub> 2,40-6,86; OR<sub>M1</sub>=2,06, IC<sub>95%</sub> 1,17-3,64; OR<sub>M2</sub>=1,83, IC<sub>95%</sub> 1,04-3,24] e óbito por DCV [OR<sub>bruta</sub>=4,59, IC<sub>95%</sub> 2,27-9,29; OR<sub>M1</sub>=2,18, IC<sub>95%</sub> 1,01-4,71; OR<sub>M2</sub>=1,95, IC<sub>95%</sub> 0,90-4,23].</p> <p>Curvas de sobrevivência mostram que os indivíduos com periodontite moderada e grave aumentaram significativamente a mortalidade por morte cardiovascular (p&lt;0,001) e mortalidade por todas as causas (p&lt;0,001), em comparação com os indivíduos grupo de periodontite leve.</p> <p>NÃO*: Após ajuste, a associação entre periodontite moderada e óbito por todas as causas perdeu a significância [OR<sub>bruta</sub>=1,95, IC<sub>95%</sub> 1,17-3,25; OR<sub>M1</sub>=1,42, IC<sub>95%</sub> 0,85-2,40; OR<sub>M2</sub>=1,39, IC<sub>95%</sub> 0,83-2,34]. Ademais, não houve associação da periodontite moderada com o óbito por DCV [OR<sub>bruta</sub>=1,54, IC<sub>95%</sub> 0,73-3,21; OR<sub>M1</sub>=1,09, IC<sub>95%</sub> 0,51-2,31; OR<sub>M2</sub>=1,06, IC<sub>95%</sub> 0,50-2,45].</p> <p><b>SIM: Houve associação estatisticamente significativa apenas entre periodontite e albumina, ureia, creatinina, PCR, e nPCR.</b></p>	<p>M1: Idade M2: M1+ albumina, PCR, ICC, Nível educacional e tabagismo</p>
<p>Chen et al., 2011b</p> <p><b>Nephrology Dialysis Transplantation</b></p> <p>Taiwan</p>	<p><b>Transversal</b></p> <p>Avaliar a associação entre doença periodontal e síndrome</p>	<p>253 indivíduos em hemodiálise:</p> <p>Comparação: 49 sem periodontite</p>	<p>Ramfjord, 1967 PDI</p> <p>1-gengivite leve; 2-gengivite moderada; 3-</p>	<p>A síndrome metabólica foi diagnosticada quando</p>	<p>SIM*: Houve diferença significativa entre os grupos com e sem síndrome metabólica, quanto ao índice de placa médio, índice gengival médio e PDI. Além disso, na análise bivariada, houve associação significativa entre a gravidade da periodontite e a presença de</p>	<p>Gênero, idade, PCR ultrasensível, albumina, tabagismo, nível educacional</p>

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ <b>Outros marcadores</b>	Associação principal*/ <b>Associação com outros marcadores</b>	Análise multivariada
	metabólica em indivíduos sob hemodiálise.	55 com periodontite leve (21,7%) 149 com periodontite moderada a grave (58,9%)	gingivite avançada; 4-perda de inserção até 3 mm; 5-perda de inserção 3-6 mm; 6-perda de inserção maior que 6 mm.  Sem periodontite: PDI 0 a 3  Periodontite leve: 3<PDI≤4  Periodontite moderada a grave: 4<PDI≤6  Exame parcial: 6 dentes indicados por um especialista (3, 9, 12, 19, 25, 28)	três ou mais dos seguintes critérios foram satisfeitos:  1.Obesidade central, com a circunferência da cintura ≥80 cm em mulheres e ≥90 cm nos homens; 2.Nível de triglicéridos ≥150 mg / dL ou tratamento específico para esta anormalidade de lipídios; 3.Nível de HDL < 40 mg/dL em homens, <50 mg / dL em mulheres ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica; 4.Pressão arterial sistólica ≥130 mmHg ou diastólica ≥85 mmHg ou tratamento para a hipertensão previamente diagnosticada e 5. Glicose em jejum de ≥110 mg/dL ou diabetes tipo 2 anteriormente diagnosticada.  <b>DCV, albumina, ureia nitrogenada,</b>	síndrome metabólica (p=0,02), além dos componentes glicose em jejum e hipertrigliceridemia. Houve associação positiva entre periodontite moderada a grave e presença de síndrome metabólica [OR <sub>bruta</sub> =3,213, IC <sub>95%</sub> 1,642-6,287; OR <sub>ajustada</sub> =2,736, IC <sub>95%</sub> 1,293-5,790].  NÃO*: Não houve associação entre periodontite leve e presença de síndrome metabólica [OR <sub>bruta</sub> =2,067, IC <sub>95%</sub> 0,941-4,539; OR <sub>ajustada</sub> =2,098, IC <sub>95%</sub> 0,896-4,912].  <b>SIM: Verificou-se associação significativa entre gravidade da periodontite e apenas diabetes, DCV, albumina, creatinina, PCR ultrasensível e nPCR.</b>	

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
				<b>creatinina, alanina transaminase, triglicérides, colesterol, PCR ultrasensível, glóbulos brancos, hematócrito, plaquetas, duração da hemodiálise, Kt/V, nPCR.</b>		
Ioannidou et al., 2011  <b>Journal of Dental Research</b>  EUA (NHANES III)	<b>Transversal</b>  Avaliar se a infecção periodontal pode contribuir para a carga de inflamação sistêmica	2.303 indivíduos com DRC pré- diálise (TFG 15 a 59 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )  Comparação 1: 148 edêntulos 427 com periodontite (19,81%) 1728 sem periodontite  Comparação 2: Com periodontite generalizada Sem periodontite/ periodontite localizada	CDC/AAP Page & Eke, 2007  Presença de periodontite: Pelo menos dois sítios interproximais com NIC ≥ 4 mm, não no mesmo dente, e ao menos dois sítios com PS ≥ 5 mm, em dentes diferentes.  Periodontite generalizada: mais de 30% dos sítios com PS ≥ 5 mm e NIC ≥ 4 mm.  Exame parcial: Medido em dois sítios por dentes, exceto 3º molar, em dois quadrantes selecionados randomicamente.	K/DOQI  TFG <60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> e albuminúria ≥ 30 mg/g  PCR (>0,3mg/dL)	SIM*: Houve associação positiva entre presença de periodontite [OR <sub>bruta</sub> =1,60, IC <sub>95%</sub> 1,11-2,31; OR <sub>M1</sub> =1,53, IC <sub>95%</sub> 1,04-2,25], bem como periodontite generalizada [OR <sub>bruta</sub> =1,64, IC <sub>95%</sub> 1,11-2,43; OR <sub>M1</sub> =1,60, IC <sub>95%</sub> 1,04-2,49; OR <sub>M2</sub> =1,86, IC <sub>95%</sub> 1,04- 3,34; OR <sub>M3</sub> =2,01, IC <sub>95%</sub> 1,19-3,61; OR <sub>M4</sub> =2,03, IC <sub>95%</sub> 1,21-3,66], e alto nível de PCR.  NÃO*: A associação entre presença de periodontite e alto nível de PCR perdeu a significância nos modelos M2 [OR=1,34, IC <sub>95%</sub> 0,89-2,02], M3 [OR=1,19, IC <sub>95%</sub> 0,77- 1,82] e M4 [OR=1,18, IC <sub>95%</sub> 0,81-1,73].	M1: Idade, sexo, raça. M2: M1+controle e duração de diabetes, IMC, tabagismo, uso de medicação para hiperlipidemia, uso de antibiótico/antiviral, DCV, nível educacional e renda. M3: M2+estágio da DRC M4: modelo parcimonioso (não definido no texto)
	<b>Coorte (seguimento por 18</b>	168 indivíduos em hemodiálise	Periodontite moderada a grave:	Óbito por DCV	SIM*: A sobrevida dos indivíduos sem periodontite ou com periodontite leve foi	M1: Idade, centro da diálise, sexo.

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
Kshirsagar et al., 2009  <b>Kidney International</b>  EUA	<b>meses, sem reexame bucal)</b>  Examinar a relação entre periodontite e mortalidade por doença cardiovascular em indivíduos sob hemodiálise.	Comparação: 100 sem periodontite ou com grau leve 68 com periodontite moderada ou grave (40,4%)	Pelo menos dois dentes com NIC $\geq$ 6 mm e pelo menos 1 sítio com PS $>$ 5 mm  Periodontite leve ou sem periodontite: Ausência das medidas acima.  Exame completo: Medido em 6 sítios por dente, em todos os dentes.	<b>Duração da hemodiálise, Albumina, Cálcio, Fósforo, PTH, Colesterol, Ferritina, Kt/V e PCR</b>	significativamente maior quando comparado àqueles com periodontite moderada ou grave ( $p=0,01$ ).  Houve associação positiva entre periodontite e óbito por DCV [OR <sub>bruta</sub> =5,3, IC <sub>95%</sub> 1,5- 18,9; OR <sub>M1</sub> =5,7, IC <sub>95%</sub> 1,5-21,2; OR <sub>M2</sub> =5,0, IC <sub>95%</sub> 1,2-19,1].  <b>NÃO: Não houve associação entre a periodontite e aspectos do monitoramento da DRC na linha de base.</b>	M2: M1+duração da diálise, tabagismo, causa da DRC, diabetes, causa da hipertensão na DRC.
Schubert et al., 2009  <b>Journal of the South African Dental Association</b>  África do Sul	<b>Transversal</b>  Investigar se a periodontite está associada ao aumento de inflamação sistêmica que se reflete nos níveis de PCR, em indivíduos com doença renal terminal em hemodiálise ou diálise peritoneal.	80 indivíduos em diálise  Comparação: 46 com periodontite 34 sem periodontite (42,5)	Com periodontite: PS $>$ 4mm ou NIC $>$ 3mm em ao menos um sítio.  Exame parcial: Mensurados em 6 sítios por dente, nas unidades 16 , 21, 24, 36, 41, 44.	PCR ( $\geq$ 10mg/L)	SIM*: Houve associação significativa da periodontite com alto nível de PCR ( $p=0,004$ ). Além disso, a média de PCR em pacientes com periodontite foi significativamente maior ( $p=0,042$ ).	Não executada Os autores apontam que os grupos com e sem o desfecho, não diferiram quanto às covariáveis avaliadas.
Kshirsagar et al., 2007  <b>Clinical Journal of American Society Nephrology</b>  EUA	<b>Transversal</b>  Avaliar a associação da periodontite com albumina sérica e PCR em indivíduos sob hemodiálise.	154 indivíduos em hemodiálise:  Comparação: 35 com periodontite grave (22,7%) 119 sem periodontite	Periodontite grave: $\geq$ 60% dos sítios com NIC $\geq$ 4 mm  Exame completo: Medido em 6 sítios por dente, em todos os dentes.	Albumina ( $<$ 3.5 mg/dL) PCR ( $>$ 3.0 mg/dL)  <b>Duração da hemodiálise, Cálcio, Fósforo, nPCR</b>	SIM*: Houve associação positiva entre periodontite grave e baixo nível de albumina sérica [OR <sub>bruta</sub> =3,23, IC <sub>95%</sub> 1,16-8,96; OR <sub>M1</sub> =4,26, IC <sub>95%</sub> 1,22-14,95; OR <sub>M2</sub> =8,20, IC <sub>95%</sub> 1,61-41,82].  NÃO*: Não houve associação significante entre periodontite grave e níveis séricos de	M1: Idade, gênero, raça, diabetes, hipertensão, IMC, tabagismo e centro de estudo. M2: M1+ nPCR, cálcio, fósforo e colesterol.

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
					PCR [OR <sub>M1</sub> =0,88, IC <sub>95%</sub> 0,32-2,37; OR <sub>M2</sub> =0,59, IC <sub>95%</sub> 0,16-2,09].  <b>SIM: Houve associação da periodontite grave apenas com nPCR.</b>	
Cengiz et al., 2007  <b>American Journal of Kidney Disease</b>  Turquia	<b>Transversal</b>  Avaliar a correlação entre doença periodontal e condições como inflamação e arteroesclerose.	110 indivíduos em diálise peritoneal  Comparações: periodontite 20 sem periodontite 16 com periodontite leve (14,5%) 24 com periodontite moderada (21,8%) 50 com periodontite grave (45,4%)	Ramfjord, 1967 PDI  1-gengivite leve; 2-gengivite moderada; 3-gengivite avançada; 4-perda de inserção até 3 mm; 5-perda de inserção 3-6 mm; 6-perda de inserção maior que 6 mm.  Sem periodontite: PDI 0 a 3  Periodontite leve: 3<PDI≤4  Periodontite moderada: 4<PDI≤5  Periodontite grave: 5<PDI≤6  Exame completo: Medido em 6 sítios por dente, em todos os dentes.	Marcador inflamatório: PCR ultrasensível (>20mg/l)  Marcador de aterosclerose: Lipoproteína (a) (>20mg/l) Homocisteína (>20μmol/l)  Marcador de má-nutrição: Albumina (<3g/dl)  <b>Creatinina, Ferritina, Cálcio, Fósforo, PTH, Colesterol, Triglicéride, HDL, LDL, Ureia, Hematócrito</b>	SIM*: Os marcadores periodontais (PDI, Índice gengival (IG) e índice de placa (IP)) tiveram correlação positiva significativa com PCR ultrasensível [CC <sub>IP</sub> =0,55, p<0,001; CC <sub>IG</sub> =0,72, p<0,001; CC <sub>PDI</sub> =0,79, p<0,001], lipoproteína [CC <sub>IP</sub> =0,66, p<0,001; CC <sub>IG</sub> =0,76, p<0,001; CC <sub>PDI</sub> =0,77, p<0,001] e homocisteína [CC <sub>IP</sub> =0,57, p<0,001; CC <sub>IG</sub> =0,62, p<0,001; CC <sub>PDI</sub> =0,65, p<0,001] e, por outro lado, tiveram correlação negativa significativa com albumina [CC <sub>IP</sub> = -0,50, p<0,001; CC <sub>IG</sub> = -0,74, p<0,001; CC <sub>PDI</sub> = -0,83, p<0,001].  Verificou-se associação significativa da gravidade de periodontite com marcadores de inflamação (PCR ultrasensível p<0.001), má nutrição (albumina p=0.001) e arteroesclerose (lipoproteína e homocisteína p<0.001).  <b>Apenas para: Houve associação significativa entre gravidade de periodontite e apenas ferritina, fósforo, PTH, HDL, LDL, ureia e creatinina.</b>	Não executada Os grupos diferiram quanto às covariáveis.
Chen et al. 2006	<b>Transversal</b>	253 indivíduos em hemodiálise	Ramfjord, 1967 PDI	Marcador inflamatório:	SIM*: Os marcadores periodontais (PDI, Índice gengival (IG) e índice de placa (IP))	Não executada

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ Outros marcadores	Associação principal*/Associação com outros marcadores	Análise multivariada
<p><b>American Journal of Kidney Disease</b></p> <p>Taiwan</p>	<p>Explorar a relação entre doença periodontal, má nutrição e inflamação em indivíduos sob hemodiálise.</p>	<p>Comparação: 49 sem periodontite 55 com periodontite leve (21,7%) 98 com periodontite moderada (38,7%) 51 com periodontite grave (20,1%)</p>	<p>1-gengivite leve; 2-gengivite moderada; 3-gengivite avançada; 4-perda de inserção até 3 mm; 5-perda de inserção 3-6 mm; 6-perda de inserção maior que 6 mm.</p> <p>Sem periodontite: PDI 0 a 3</p> <p>Periodontite leve: 3&lt;PDI≤4</p> <p>Periodontite moderada: 4&lt;PDI≤5</p> <p>Periodontite grave: 5&lt;PDI≤6</p> <p>Exame parcial: 6 dentes indicados por um especialista (3, 9, 12, 19, 25, 28)</p>	<p>PCR ultrasensível (&gt;3,0 mg/L)</p> <p>Marcador de má-nutrição: Albumina (&lt;3,6 g/dL)</p> <p><b>Ureia, Creatinina, Transferrina, nPCR, Colesterol, Ferritina, Kt/V, PTH, Hematócrito, Duração da hemodiálise</b></p>	<p>tiveram correlação negativa significativa com albumina [CC<sub>IP</sub>= -0,258, p&lt;0,01; CC<sub>IG</sub>= -0,277, p&lt;0,01; CC<sub>PDI</sub>= -0,291, p&lt;0,01], e, por outro lado, tiveram correlação positiva significativa com PCR ultrasensível [CC<sub>IP</sub>= 0,212, p&lt;0,01; CC<sub>IG</sub>= 0,149, p&lt;0,05; CC<sub>PDI</sub>= 0,212, p&lt;0,01].</p> <p>A gravidade da periodontite teve associação significativa com má nutrição (p=0,005) e inflamação (p=0,018).</p> <p><b>SIM: Houve associação significativa da gravidade da periodontite com ureia, creatinina, ferritina, nPCR e duração da diálise.</b></p>	<p>Há diferença entre os grupos de comparação quanto às covariáveis.</p>
<p>Franek et al., 2006</p> <p><b>Journal of Nephrology</b></p> <p>Polônia</p>	<p><b>Transversal</b></p> <p>Investigar se a alta concentração de PCR sérica em indivíduos em hemodiálise,</p>	<p>44 indivíduos em hemodiálise</p> <p>Comparação: 17 com periodontite grave (38,6%)</p>	<p>AAP (1999)</p> <p>Os autores não explicitaram qual o parâmetro para diagnóstico da periodontite e nem como o exame</p>	<p>Espessura da camada íntima-média da parede da artéria carótida: média dos valores obtidos em 6 sítios livre de placas ateroscleróticas.</p>	<p>SIM*: Pacientes com doença periodontal apresentaram espessura da camada íntima-média da artéria carótida significativamente maior do que pacientes sem periodontite (p&lt;0,05).</p>	<p>Não executada</p> <p>Os grupos com e sem periodontite não diferiram quanto às covariáveis.</p>

Quadro 2 – Síntese qualitativa dos estudos que investigaram a associação da periodontite com complicações e progressão da DRC

Autor/Ano Revista/ Local	Tipo de estudo/ Objetivo	Tamanho da amostra e grupos de comparação	Critério de diagnóstico da periodontite	Desfecho da associação principal/ <b>Outros marcadores</b>	Associação principal*/ <b>Associação com outros marcadores</b>	Análise multivariada
	com periodontite crônica avançada, está associada com aterosclerose avançada.	27 sem periodontite grave	bucal foi realizado. Apenas apontaram que foram avaliadas PS, NIC, furca, mobilidade dentária, índice de placa e índice de sangramento.	Número de placas ateroscleróticas  <b>Creatinina, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, PCR, Cálcio, Fósforo, Relação cálcio e fósforo, Fosfatase alcalina, PTH, Colesterol e Triglicérides.</b>	<b>NÃO*</b> : Não houve diferenças significantes no número de placas ateroscleróticas entre indivíduos com e sem periodontite.  <b>NÃO</b> : Não houve associação entre periodontite e os marcadores de monitoramento da DRC.	

\*Apresentaram alto risco de viés na avaliação de qualidade metodológica e não foram inseridos nas fases subsequentes da revisão.

**AAP**: Academia Americana de Periodontologia; **CDC**: Centro de Controle de Doenças; **CPI**: Índice Periodontal Comunitário; **EUA**: Estados Unidos da América; **HDL**: Lipoproteína de alta densidade; **HR**: Taxa de risco; **IC**: Intervalo de Confiança; **ICC**: Índice de comorbidade de Charlson; **IMC**: Índice de Massa Corporal; **K/DOQI**: Iniciativa de Qualidade em Resultados de Insuficiência Renal; **LDL**: Lipoproteína de baixa densidade; **NHANES**: National Health and Nutrition Examination Survey; **NIC**: Nível de inserção clínica; **nPCR**: Taxa de catabolismo proteico; **OMS**: Organização Mundial de Saúde; **OR**: Odds ratio; **ORAL-D Study**: The ORAL Diseases in hemodialysis; **PCR**: proteína c-reativa; **PDI**: Índice de Doença Periodontal de Ramfjord; **PIBI**: Índice de carga inflamatória periodontal; **PISA**: Área de superfície periodontal inflamada; **PS**: Profundidade de sondagem; **PTH**: paratormônio; **RCA**: Razão albumina-creatinina; **RR**: Risco Relativo; **SGA**: Avaliação Subjetiva Global; **SS**: Sangramento à sondagem

Das publicações, 7 descreviam estudos de coorte, com tempo de seguimento entre 1,5 e 18,2 anos, e 10 estudos transversais. Não foram identificados estudos de caso-controle que atendessem aos critérios de elegibilidade. Os tamanhos amostrais variaram entre 44 e 13.784 indivíduos, sendo que as 4 publicações com maiores amostras foram oriundas do inquérito estadunidense NHANES III e do estudo multicêntrico ORAL-D, enquanto as demais tiveram tamanho amostral de no máximo 317 indivíduos. Apenas 8 publicações contaram com exame completo da boca para diagnóstico da periodontite (4 estudos de coorte e 4 estudos transversais), 8 apontaram exame parcial e 1 não explicitou. A prevalência de periodontite nos estudos variou entre 14,4% (RICARDO et al. 2015) e 81,7% (CENGIZ et al. 2007).

Nos estudos de coorte, o desfecho investigado foi o óbito, com exceção de um estudo que avaliou decréscimo da função renal, enquanto nos transversais foram investigados marcadores de DEP (6 publicações), inflamação sistêmica (6 publicações), aterosclerose (2 publicações), distúrbio do metabolismo mineral e ósseo (DMO) (2 publicação) e síndrome metabólica (1 publicação). A análise de confundimento ocorreu em 10 artigos, com o uso de 1 a 4 modelos para ajuste das medidas de associação.

Todos os artigos, exceto Cholewa, Madziarska e Radwan-Oczko (2018), demonstraram alguma associação da periodontite com as complicações da DRC, e em 8 deles todos os modelos ou testes estatísticos utilizados apontaram para a presença da associação. Por outro lado, em 9 publicações foram apontadas ausência de associação em algum dos modelos ou testes estatísticos propostos, especificamente para os desfechos: óbito (3 publicações), marcador inflamatório (PCR em 3 publicação), marcador nutricional (albumina em 2 publicação), marcador de DMO (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e partormônio em 1 publicação), decréscimo da função renal (níveis creatinina e TFG em 1 publicação), síndrome metabólica (1 publicação) e número de placas ateroscleróticas (1 publicação).

## **Complicação da DRC**

### *Inflamação sistêmica*

A inflamação sistêmica foi, ao lado de DEP, o evento mais relatado nas publicações que avaliaram a associação da periodontite com complicações em indivíduos sob terapia de hemodiálise, num total de 6 estudos transversais. Todos os estudos foram realizados com indivíduos em hemodiálise e amostras que variaram entre 80 a 2.303 indivíduos, exceto o estudo de Cengiz et al. (2007), que investigou 110 indivíduos em diálise peritoneal ambulatorial

contínua. Em todas as publicações, o marcador inflamatório utilizado foi exclusivamente o nível sérico de PCR. A maior parte das publicações relatou o uso da mensuração tradicional de PCR, enquanto Cengiz et al. (2007) e Chen et al. (2007) relataram o uso da PCR ultrasensível.

Chen et al. (2006) e Cengiz et al. (2007) relataram o uso da PCR ultrasensível, com pontos de corte de PCR >3mg/L (>0,3mg/dL) e PCR >20 mg/dL (>2mg/L), respectivamente, e apesar dos diferentes pontos de corte, ambos encontraram uma associação positiva dos níveis de gravidade da periodontite com altos níveis séricos de PCR. Os resultados de Schubert et al. (2009) também convergem na direção dessa associação, embora a variável de exposição testada tenha sido a presença de periodontite.

Por outro lado, os achados de Ioannidou, Swede e Dongari-Bagtzoglou (2011), a depender do modelo estatístico utilizado, divergiram quanto à existência de associação da periodontite com altos níveis séricos de PCR (>0,3 mg/dL). Apesar disso a variável *periodontite generalizada* manteve a associação positiva em todos os modelos de ajuste. Já outros resultados divergiram completamente quanto à existência de associação da periodontite com altos níveis séricos de PCR (>3 mg/dL), pois não verificaram associação significativa entre essas variáveis (KSHIRSAGAR et al. 2007; CHOLEWA; MADZIARSKA; RADWAN-OCZKO, 2018).

#### *Desnutrição energético-proteica*

Os marcadores de DEP foram investigados em 6 estudos transversais. A população estudada foi de indivíduos em hemodiálise, com amostras que variaram entre 90 a 253 indivíduos, exceto o estudo de Cengiz et al. (2007), que investigou 110 indivíduos em diálise peritoneal ambulatorial contínua. Os autores utilizaram a albumina sérica como marcador da DEP, embora com pontos de corte variados, que corresponderam a <3,0 g/dL, <3,5 g/dL, <3,6 g/dL, <3,8 g/dL e <3,5 mg/dL (0,0035 g/dL), respectivamente para Cengiz et al. (2007), Rodrigues et al. (2014), Chen et al. (2006), Ausavarungrun et al. (2016) e Kshirsagar et al. (2007).

A associação positiva entre periodontite e hipoalbuminemia nos indivíduos em hemodiálise foi verificada por Rodrigues et al. (2014) e Kshirsagar et al. (2007). Neste último, houve um grande aumento da força de associação, ao realizar o ajuste por variáveis relacionadas à DRC avançada. Da mesma forma, os níveis de gravidade da periodontite tiveram associação significativa com hipoalbuminemia no estudo de Chen et al. (2006), Cengiz et al. (2007) e Ausavarungrun et al. (2016), embora os autores tenham se limitado à análise bruta.

Por outro lado, outro estudo não verificou associação estatisticamente significativa ao comparar as médias dos níveis séricos de PCR entre indivíduos com e sem periodontite, embora tenham verificado uma correlação negativa entre profundidade de sondagem e níveis séricos de albumina (CHOLEWA; MADZIARSKA; RADWAN-OCZKO, 2018).

### *Aterosclerose*

Dois estudos transversais exploraram a associação da periodontite com aterosclerose, nos indivíduos sob diálise. O estudo de Cengiz et al. (2007) avaliou a aterosclerose a partir dos biomarcadores laboratoriais lipoproteína (a) e homocisteína, com pontos de corte  $>20\text{mg/L}$  e  $>20\mu\text{mol/L}$ , respectivamente. Os achados dos autores apontaram que os níveis de gravidade da periodontite foram associados a ambos os desfechos, com o mesmo nível de significância.

Franek et al. (2006) utilizaram a avaliação por ultrassom para investigar a espessura da camada íntima-média da parede da carótida e o número de placas ateroscleróticas, em 44 indivíduos em hemodiálise. Os resultados apontaram que a espessura da camada íntima-media da artéria carótida de indivíduos com periodontite foi maior que do grupo de comparação, embora não tenha sido verificada diferença significativa para o número de placas ateroscleróticas.

### *Distúrbio do metabolismo mineral e ósseo*

Rodrigues et al. investigaram a associação da periodontite com metabolismo ósseo, num estudo transversal com 96 indivíduos em hemodiálise. O desfecho utilizado foi a hiperfosfatemia, definida como nível de fósforo  $>5,5\text{mg/dL}$ . Os achados dos autores evidenciaram uma associação negativa entre periodontite e hiperfosfatemia. Os autores apontaram que a plausibilidade biológica reside no fato da DRC elevar os níveis séricos de fosfato, o que poderia contribuir para maior atividade osteoblástica. Por conseguinte, o alto nível de fósforo no grupo sem periodontite pode ter contribuído para redução da perda do osso alveolar.

Outro estudo não corroborou a associação da periodontite com DMO, ao avaliar a relação dessa variável de exposição com os níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH (CHOLEWA; MADZIARSKA; RADWAN-OCZKO, 2018).

### *Síndrome metabólica*

A investigação de associação da periodontite com síndrome metabólica, em indivíduos sob hemodiálise foi executada por Chen et al. (2011b), num grupo de 253 indivíduos. Nos achados, verificou-se associação significativa entre a gravidade da periodontite e a presença de síndrome metabólica, bem como uma associação positiva da periodontite moderada a grave com a síndrome metabólica. Por outro lado, não houve associação da periodontite leve com a síndrome metabólica.

## **Progressão da DRC**

### *Decréscimo da função renal*

Iwasaki et al. (2012) realizaram estudo de coorte prospectiva para investigar o efeito da periodontite na TFG de 317 indivíduos com DRC (TFG $\geq$ 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). O seguimento teve duração de dois anos e a avaliação da condição periodontal ficou restrita à linha de base do estudo. A condição periodontal foi avaliada através do PISA, e a comparação se deu entre o quarto maior e os três menores quartis. Embora na linha de base não houve diferença significativa entre os do quartis do PISA e a TFG, verificou-se associação positiva do mais alto quartil do PISA com o decréscimo da TFG ao longo do seguimento.

### *Óbito*

Em 6 publicações foram relatados estudos de coorte para avaliar a sobrevida de indivíduos com DRC, segundo a condição periodontal. Em três estudos a população foi exclusivamente de indivíduos em hemodiálise (RUOSPO et al., 2017, KSHIRSAGAR et al., 2009; CHEN et al., 2011a), em outros dois foram estudados indivíduos com DRC nos estágios 3-5 (RICARDO et al., 2016; SHARMA et al., 2016), e Ruokonen et al. (2016) estudou exclusivamente indivíduos pré-dialise dos estágios 4 e 5. Os tamanhos amostrais variaram entre 144 e 13.784, e o tempo de seguimento variou de 1,6 a 18,2 anos. Nenhuma publicação relatou avaliação da periodontite ao longo do seguimento, para verificar mudanças no *status* de exposição.

Ruokonen et al. (2016) avaliaram a ocorrência de óbito, sem classificação por causa. Na análise bivariada, os autores não verificaram diferença entre o grupo que sobreviveu em relação

ao grupo que evoluiu para o óbito, quanto à periodontite moderada, apesar disso, na modelagem de regressão de Cox, periodontite moderada foi associada com maior mortalidade.

No estudo de Kshirsagar et al. (2009), foi avaliado o efeito da periodontite sobre o óbito por doença cardiovascular, e verificou-se associação positiva. Os autores apontaram que a sobrevida dos indivíduos sem periodontite e com periodontite leve foi significativamente maior quando comparado àqueles com periodontite moderada ou grave.

Outras quatro publicações avaliaram ambas as condições: ocorrência de óbito por todas as causas e óbito por doença cardiovascular. Sharma et al. (2016) evidenciou uma associação positiva da periodontite com o óbito por todas as causas e com óbito por DCV.

Ricardo et al. (2015) compararam indivíduos com DRC e periodontite, indivíduos com DRC sem periodontite e indivíduos sem DRC ou periodontite. Tanto para a mortalidade por todas as causas quanto para a mortalidade por DCV, a presença da periodontite associada à DRC elevou o risco de óbito mais que apenas a presença da DRC isoladamente.

Chen et al. (2011a) verificaram associação positiva da periodontite grave com óbito por todas as causas e óbito por DCV, mas não houve associação para o grau moderado da periodontite. A sobrevida dos indivíduos com periodontite moderada e grave foi menor em comparação com os indivíduos grupo de periodontite leve, tanto para óbito por DCV quanto para óbito por todas as causas.

Rouspo et al. (2017) verificaram que a sobrevida, com relação a óbito por todas as causas ou por DCV, foi maior entre indivíduos com periodontite do que naqueles sem periodontite. Apesar disso, na modelagem estatística e no pareamento por escore de propensão, o risco ajustado de óbito por todas as causas e óbito por DCV não diferiu significativamente entre os participantes, com base na presença de periodontite.

## **Metanálise**

A Figura 2 apresenta o *florest plot* com as medidas de associação dos estudos individuais e as medidas de associação metanalíticas, obtidas para os desfechos óbito por DCV (3 estudos), óbito por todas as causas (3 estudos), níveis séricos elevados de PCR (4 estudos) e hipoalbuminemia (3 estudos), conforme exposição à periodontite. Ao todo, dez estudos foram incluídos na metanálise, que considerou como *exposição* a presença da periodontite, enquanto a ausência dessa doença configurou-se como a *não exposição*.

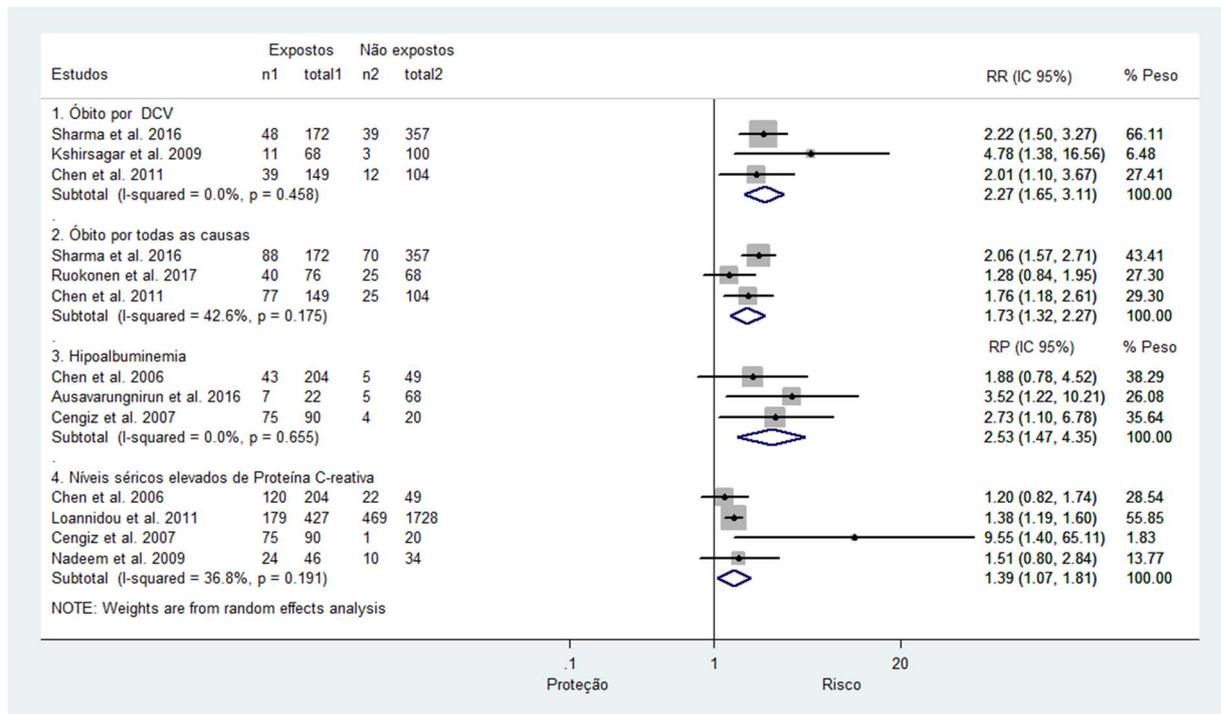


Figura 2 – *Florest plot* com razão de prevalência de hipoalbuminemia e altos níveis séricos de proteína C-reativa, e risco relativo para óbito por DCV e óbito por todas as causas, de acordo com a exposição à periodontite. RR=risco relativo, RP=razão de prevalências, CI=Intervalo de Confiança.

O risco de óbito por DCV estimado foi, aproximadamente, duas vezes maior entre os indivíduos com periodontite do que no grupo não exposto (RR=2,29, IC<sub>95%</sub>= 1,67-3,15), enquanto o risco de óbito por todas as causas foi 73% maior nos indivíduos com periodontite (RR=1,73, IC<sub>95%</sub>= 1,32-2,27). Além disso, as prevalências estimadas de altos níveis séricos de PCR (RP=1,39, IC<sub>95%</sub>= 1,07-1,81) e hipoalbuminemia (RP=2,47, IC<sub>95%</sub>= 1,43-4,26) também foram maiores no grupo com periodontite. A presença de heterogeneidade foi avaliada e o teste Q de Cochrane não demonstrou resultados estatisticamente significantes para nenhum dos desfechos estudados, embora a estatística I<sup>2</sup> tenha apontado moderada heterogeneidade para as variáveis *níveis séricos elevados de proteína c-reativa* e *óbito por todas as causas*.

## DISCUSSÃO

As principais evidências dessa revisão apontaram para uma associação da periodontite com a progressão (óbito) e complicações (hipoalbuminemia e inflamação sistêmica) da DRC. Outros desfechos estudados, como aterosclerose, DMO, síndrome metabólica e decréscimo da função renal tiveram número muito limitado de publicações, o que dificultou a produção de evidências consistentes. Todos os artigos demonstraram associação positiva da periodontite com os desfechos investigados, entretanto, em metade deles, também foram observados resultados não significantes para algumas variáveis ou análise realizada. Isso reforça o peso das escolhas metodológicas sobre a produção de evidência da associação da periodontite com as complicações e progressão da DRC. Destacou-se o interesse crescente nesse campo, mas com produção ainda limitada e diversidade metodológica dos estudos, o que dificulta comparação dos achados a fim de produzir evidências robustas.

As linhas de investigação revisadas frequentemente estudaram a relação da periodontite com desfechos como o óbito, a inflamação sistêmica e a DEP, em indivíduos com DRC. No estudo de Ruokonen et al. (2017), a periodontite moderada foi associada ao óbito apenas na modelagem estatística de Cox, embora não tenha sido realizado ajuste por potenciais confundidores. Na análise multivariada os autores não incluíram a variável *periodontite* e utilizaram a variável *número de dentes*. Os autores argumentaram que na literatura, a perda de dentes tem sido proposta como um marcador de doença periodontal, uma vez que a periodontite tem sido apontada como a causa mais comum de perda dentária em indivíduos com mais de 40 anos de idade.

Ruospo et al. (2017) verificaram que a associação da periodontite com o óbito se perdeu ao realizar o ajuste por potenciais confundidores. Entretanto, o modelo de ajuste utilizado pelos autores incluiu a variável *número de dentes*, que como dito anteriormente tem sido proposta como um marcador da doença periodontal, o que pode ter resultado no sobreajuste do modelo e consequente perda do efeito. Ademais, Chen et al. (2011a) verificaram que a associação da periodontite com o óbito, após ajuste por potenciais confundidores, se manteve apenas para o nível grave da doença, enquanto a periodontite moderada não manteve a associação após ajuste.

A associação da periodontite com inflamação sistêmica foi investigada com o uso do desfecho PCR. A PCR tem sido um marcador laboratorial muito utilizado na prática clínica, para monitoramento de infecções agudas e crônicas, neoplasias, DCV aguda e inflamação sistêmica não infecciosa (AGUIAR et al., 2013). Ademais, também é empregada no prognóstico de condições clínicas, como a síndrome coronariana aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica, tumores sólidos e mortalidade hospitalar (KAUR, 2017). Para eventos cardiovasculares, tem se destacado o uso da PCR ultrasensível que tem maior precisão e pode

detectar níveis muito baixos dessa proteína, já que nesse contexto, valores superiores a 0,3mg/dL já são considerados de alto risco para DCV, conforme o *Centers for Disease Control and Prevention/American Heart Association* (PEARSON et al., 2003). Para eventos inflamatórios leves e graves, os pontos de corte correspondem a valores superiores a 0,1 mg/dL e 0,4 mg/dL respectivamente (AGUIAR et al., 2013).

Alguns estudos relataram apenas resultados que convergem para a existência de associação positiva da periodontite com altos níveis séricos de PCR, embora tenham se limitado a uma análise sem ajuste por potenciais confundidores. Por outro lado, alguns autores relataram conclusões distintas sobre a associação da periodontite com altos níveis séricos de PCR, como um estudo que verificou a perda de associação, após ajuste por variáveis sociodemográficas e marcadores da condição clínica, quando utilizado o desfecho *presença de periodontite* (IOANNIDOU; SWEDE; DONGARI-BAGTZOGLU, 2011). Além disso, Kshirsagar et al. (2007) não verificaram associação da periodontite grave com altos níveis séricos de PCR, entretanto analisaram uma amostra relativamente pequena, e realizaram análise ajustada por potenciais confundidores, o que pode ter comprometido o poder do estudo para identificar essa associação. No mesmo sentido, Cholewa, Madziarska e Radwan-Oczko (2018) também não verificaram a presença dessa associação, e embora também tenham utilizada uma amostra pequena, não realizaram ajuste da análise por potenciais confundidores.

Também foi avaliada a associação da periodontite com o marcador laboratorial *albumina*. Os estudos que investigaram esse desfecho relataram resultados favoráveis à existência de uma associação positiva da periodontite com hipoalbuminemia. Apenas um estudo não identificou a associação com a exposição periodontite, embora tenha verificado uma correlação entre profundidade de sondagem e albumina sérica (CHOLEWA; MADZIARSKA; RADWAN-OCZKO, 2018). Embora a albumina sérica seja um marcador tradicionalmente direcionado à avaliação da condição nutricional, algumas evidências apontam que este marcador reflete com mais propriedade a presença de inflamação crônica (MUTSERT et al., 2009; FRIEDMAN; FADEM, 2010).

Evidências mais atuais não são consensuais quanto ao uso da albumina como marcador nutricional nos indivíduos com DRC. Alves et al. (2018) concluíram que a albumina sérica foi considerada uma preditora independente de risco para um desfecho desfavorável apenas na presença de inflamação. Por outro lado, Hanafusa et al. (2017) verificaram que a DEP foi associada a maior mortalidade de indivíduos em tratamento de hemodiálise, independente da condição inflamatória.

Desde 2002, a NKF reconheceu que a DEP é um desfecho comum no curso da DRC e está associada a consequências adversas. Desde então, a avaliação nutricional seriada foi recomendada em indivíduos com TFG  $< 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , através de diferentes indicadores laboratoriais, clínicos e subjetivos, que incluem a albumina sérica (NKF, 2002). A hipoalbuminemia é definida com valores de albumina séricas inferiores a 3,5 g/dL (KDIGO, 2013). Os fatores associados ao aparecimento da DEP em pacientes com DRC são a nutrição inadequada, com baixa ingestão de macronutrientes; os desajustes hormonais e metabólicos; reações inflamatórias, com aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda; acúmulo de produtos tóxicos do metabolismo; e efeito colateral do tratamento médico (KOPPLE, 1999; NKF, 2002).

Na metanálise realizada foi confirmada a associação da periodontite com desfechos indicadores de progressão (óbito por DCV) e de complicação da DRC (inflamação sistêmica e DEP). O efeito da periodontite sobre a progressão da DRC pode ser parcialmente explicado pela maior ocorrência de complicações dessa doença em indivíduos com periodontite. As complicações da DRC são relacionadas à maior velocidade de progressão da doença, redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos e aumento na mortalidade (NKF, 2002; KDIGO, 2013).

Alguns artigos incluídos na síntese qualitativa, que avaliaram os desfechos hipoalbuminemia (KSHIRSAGAR et al., 2007; RODRIGUES et al., 2014) e altos níveis séricos de PCR (KSHIRSAGAR et al., 2007), não foram incorporados nas metanálises, por não apresentarem as frequências desses eventos conforme *status* de exposição. No caso do desfecho óbito o estudo de Ruospo et al. (2017) também foi excluído por não apresentar o número de óbitos por *status* de exposição, enquanto Ricardo et al. (2015) foi excluído por representar uma sobreposição de dados do estudo de Sharma et al. (2016), visto que ambos os artigos referem o uso do banco de dados da pesquisa estadunidense NHANES III. Optou-se por manter nas metanálises referentes ao desfecho óbito, o artigo de Sharma et al. (2016) por ser cronologicamente mais recente.

A relação da periodontite com agravos sistêmicos tem sido documentada na literatura (ARIGBEDE; BABATOPE; BAMIDELE, 2012; MANI AMEET et al., 2013; WINNING; LINDEN, 2015). A modulação da resposta imunoinflamatória à infecção periodontal pode alcançar patamares que determinam uma inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade, com impacto em funções e sistemas orgânicos e que, em muitas situações, passa despercebida (ARDALAN et al., 2011). Três mecanismos causais são comumente utilizados para explicar essa relação: o potencial da periodontite de produção de inflamação sistêmica; a disseminação

sistêmica de toxinas bacterianas da infecção periodontal; e a translocação de periodontopatógenos através de bacteremia para órgãos e tecidos distantes do periodonto (WINNING; LINDEN, 2015). Apesar disso, não há modelos experimentais que investigam a relação da periodontite com a DRC, o que poderia contribuir para melhor compreensão dos mecanismos subjacentes a essa relação.

Independente do caminho causal explicativo, o processo inflamatório parece permear os efeitos sistêmicos da periodontite. Especificamente na DRC, a reação inflamatória é uma resposta presente em todos os estágios de evolução, e é considerada uma preditor de progressão, complicações e mortalidade por esta doença. O desequilíbrio na resposta imunoinflamatória potencializa a ocorrência de DCV, resistência à insulina, perda de energia proteica, anemia e DMO em indivíduos com DRC (AKCHURIN; KASKEL, 2015; RAJ; PECOITS-FILHO; KIMMEL, 2015). Além da resposta inflamatória, a periodontite tem sido relacionada a outras alterações sistêmicas, como no metabolismo de lipídios, na eritropoiese e no metabolismo da glicose, que contribuem na explicação da sua associação com condições como DCV (GOMES-FILHO et al., 2017), anemia (PATEL; SHAKIR; SHETTY, 2014; MANN et al., 2017) e descontrole glicêmico (CHANG; LIM, 2012) na população em geral. Esses achados fortalecem ainda mais a plausibilidade da associação da periodontite com a DRC, suas complicações e progressão.

Outros estudos de revisão corroboraram a presença da associação da periodontite com DRC, embora tenham empregado metodologias distintas das adotadas nessa revisão. Chambrone et al. (2013) desenvolveram uma revisão com 8 estudos (5 observacionais e de 3 intervenção) e concluíram que a periodontite foi associada positivamente a DRC, além de apontar um efeito positivo da terapia periodontal sobre a taxa de filtração glomerular. Recentemente, Deschamps-Lenhardt et al. (2018) revisaram 37 estudos observacionais, dos quais 17 foram incluídos em uma metanálise, para avaliar a relação da periodontite com a ocorrência de DRC. Além disso, os autores revisaram 7 artigos que investigaram o impacto da terapia periodontal em indivíduos com DRC. Os resultados evidenciaram a associação da periodontite com DRC, após ajuste por potenciais confundidores, mas não foram conclusivos sobre o efeito da terapia periodontal na redução da gravidade da DRC.

Kapellas et al. (2018) revisaram 17 estudos observacionais e concluíram que há evidência moderada de associação positiva entre periodontite e DRC, enquanto as evidências para a direção oposta são fracas devido a heterogeneidade entre estudos. Por outro lado, Zhao et al. (2018) ao revisar 47 estudos observacionais concluíram que há evidências de uma ligação

não direcional entre periodontite e DRC, enquanto a associação direcional ainda não apresenta estudos suficientes para evidências mais conclusivas.

Zhang et al. (2017) desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a associação entre doença periodontal e mortalidade em indivíduos com DRC. Os autores concluíram que a doença periodontal esteve associada ao aumento de risco de mortalidade por todas as causas, mas não verificaram associação com o óbito por DCV. A presente revisão corrobora a conclusão desses autores quanto ao óbito por todas as causas, mas diverge com os achados sobre óbito por DCV, pois aponta uma associação positiva da periodontite com o mesmo. Os critérios distintos para seleção das evidências a serem combinadas na metanálise podem explicar a divergência dos achados para óbito por DCV. Quatro publicações incluídas na revisão de Zhang et al. (2017) não foram consideradas na presente revisão: Palmer et al. (2015) – resumo apresentado em congresso; Blach et al. (2009) – população de estudo composta por indivíduos transplantados; Souza et al. (2014) – avaliado como um estudo de intervenção; e Chen et al. (2015) – estuda declínio da função renal, sem um diagnóstico preciso de DRC. Por outro lado, o estudo de Sharma et al. (2016) foi excluído por Zhang et al. (2017), por considerá-lo sobreposição dos dados referente a ao estudo de Ricardo et al. (2015), o qual foi incluído na revisão por esses autores. Na presente revisão, ambos os estudos foram incluídos na síntese qualitativa, enquanto apenas Sharma et al. (2016) foi utilizado na síntese quantitativa, pelo fato de ser mais atual que o estudo de Ricardo et al. (2015).

Em todas as metanálises realizadas nesse estudo, buscou-se comparar indivíduos com periodontite e indivíduos sem periodontite, entretanto em alguns artigos os indivíduos sem periodontite foram agrupados àqueles com periodontite leve para compor o grupo não exposto. Da mesma forma, houve variabilidade na construção do grupo exposto, quando a periodontite foi estratificada por níveis de gravidade, o que nem sempre possibilitou o agrupamento dos níveis leve, moderado e grave.

Na síntese quantitativa aqui apresentada houve limitação pela diversidade metodológica residual dos estudos incluídos, apesar dos esforços para combinar resultados de estudos com metodologia o mais similar possível, o que também justificou o uso de modelo de efeitos aleatórios para realização da mesma. Na metanálise para o desfecho hipoalbuminemia, por exemplo, o estudo de Ausavarungnirun et al. (2016) comparou indivíduos com periodontite grave *versus* indivíduos sem periodontite grave. Além disso, houve variabilidade no perfil das populações dos estudos incluídos, quanto ao tipo de tratamento da DRC, e pontos de corte adotados para definição da hipoalbuminemia e alta PCR. Quando o desfecho foi o óbito, permaneceu a variabilidade no tipo de tratamento adotado na população de estudo, além disso,

para Kshirsagar et al. (2009) e Chen et al. (2011a) o grupo não exposto também incluiu indivíduos com periodontite leve, enquanto para Ruokonen et al. (2017) a ausência ou presença de periodontite moderada definiu o *status* de exposição.

Também se verificou na presente revisão a variabilidade nos protocolos de diagnóstico epidemiológico da periodontite, entre exames parciais e o exame de boca completa, o que também limita a comparação dos achados. O protocolo parcial oferece maior rapidez e economia à investigação periodontal, entretanto podem subestimar as prevalências da doença periodontal (OWENS et al., 2003). Estes autores ponderam que os protocolos parciais tendem a favorecer a representatividade do estudo e a validade externa, mas são sensíveis a problemas da validade interna, sensibilidade e especificidade. Recentemente, outros estudos têm apontado uma alta concordância entre o exame parcial e completo, apontando o exame parcial como uma alternativa aceitável ao exame de boca completa (TRAN et al., 2016; COELHO et al., 2017), mas ainda não há consenso sobre essa questão.

Ademais, nessa revisão houve grande heterogeneidade nos critérios de definição de caso da periodontite, desde critérios validados na literatura a outros não bem elucidados pelos autores. Especialistas criaram e validaram definições de caso de periodontite, baseado na presença e gravidade da mesma, para uso em estudos epidemiológicos (RAMFJORD, 1967; EKE et al., 2012; WHO, 2013). Um estudo comparativo observou grandes variações na prevalência de periodontite (de 28% a 76,7%) com base em diferentes definições, e concluiu que esta é influenciada pela escolha da definição de caso (PEI SHIAN; PULIKKOTIL, 2014). Dentre os sistemas de classificação da periodontite destaca-se atualmente o critério adotado pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) dos EUA/Academia Americana de Periodontologia (AAP), desenvolvido em 2003, que define periodontite a partir da PS e NIC, mensurados em sítios interproximais, por julgar que nesses locais a doença se inicia e assume maior gravidade (PAGE; EKE, 2007; EKE et al., 2012).

Destaca-se a complexidade metodológica por trás da realização de estudos capazes de definir se a periodontite figura a causalidade do adoecimento sistêmico. Isso por conta do impacto de fatores de confusão nas relações da periodontite com agravos sistêmicos, da natureza clínica complexa da periodontite e da dificuldade de realização de pesquisas sobre a periodontite com desenhos adequados para o estabelecimento de causa e efeito (ARIGBEDE; BABATOPE; BAMIDELE, 2012, 2012; MANI AMEET et al., 2013; WINNING; LINDEN, 2015). Com base nisso, ainda não é possível responder com clareza se a periodontite é apenas associada à DRC, como um dos marcadores que indica o risco aumentado sem necessariamente

representar uma causa, ou se, nessa relação, a periodontite representa um fator causal para iniciação ou agravamento da DRC.

Do ponto de vista clínico, a periodontite é determinada por uma patogenia complexa e não completamente elucidada, o que inclusive limita a predição das características clínico-epidemiológicas que resultarão nas formas mais agressivas da doença e influenciarão na sua progressão. A própria definição de caso de periodontite é difícil, devido à natureza crônica e episódica da doença periodontal. Dessa forma, muitos sistemas de classificação são construídos com base em indicadores que medem os efeitos cumulativos do processo da doença ao longo do tempo, em vez da sua atual atividade (MANI AMEET et al., 2013).

Adicionalmente, a definição das ligações entre periodontite e doenças sistêmicas é dificultada pela existência de fatores de risco em comum com muitas doenças sistêmicas como idade, sexo, tabagismo, obesidade, condições socioeconômicas, entre outros, o que impõe a presença de confundimento nas associações testadas (WINNING; LINDEN, 2015). Especificamente no caso da DRC, a complexidade clínica inerente, com reflexo em diferentes órgãos e sistemas, dificulta o estabelecimento de uma relação clara da periodontite. Ademais, a natureza crônica da exposição e desfecho na associação da periodontite com DRC, com fases subclínicas pouco demarcadas ou passíveis de mensuração, limitam a definição de temporalidade entre esses eventos, mesmo com a realização de estudos longitudinais.

Apesar disso, a realização de estudos longitudinais deve ser encorajada com vistas a uma aproximação da sequência temporal entre o aparecimento dos fatores de risco e a subsequente ocorrência da DRC e sua progressão. Além disso, estudos de intervenção podem fortalecer a evidência da causalidade da periodontite com a DRC ao elucidar se o tratamento da periodontite (remoção do possível agente causal) reduz a incidência da DRC, suas complicações e velocidade de progressão.

Num cenário onde há fragilidades e ausência de uma ferramenta de avaliação aceita para mensurar com segurança a periodontite ativa, os estudos longitudinais podem contribuir de maneira significativa na mensuração das mudanças dessa exposição ao longo do tempo. Essa possibilidade demanda maior complexidade na condução desses estudos, com realização de diversas avaliações periodontais ao longo do seguimento, bem como uso de recursos estatísticos mais sofisticados para leitura e síntese dos dados. Isso pode justificar a ausência de mensuração de mudanças no estado de exposição (reexame periodontal) nos estudos de coorte revisados. Ademais, a morbidade e limitação da qualidade de vida

decorrentes da DRC, nos estágios avançados da doença, pode limitar a adesão dos indivíduos a um desenho de pesquisa dessa natureza.

Essa foi a primeira revisão sistemática a avaliar os efeitos da periodontite sobre as complicações da DRC, sobretudo com combinações de medidas de efeito sobre marcadores de DEP e inflamação sistêmica, o que contribui para identificar com maior clareza tais relações, as lacunas do conhecimento que demandam aprofundamento dos estudos, bem como as questões metodológicas a serem repensadas. Adicionalmente, destacou-se nesse estudo a aplicação do modelo de efeitos aleatórios em todas as metanálises realizadas, inclusive naquelas que, conforme a Estatística I, não tiveram impacto da heterogeneidade dos estudos na obtenção da medida metanálítica. Essa decisão considerou a heterogeneidade nas características das diferentes populações avaliadas pelos estudos individuais revisados.

Apesar disso, uma limitação dos resultados aqui apresentados decorre das metanálises terem se limitado a uma análise bruta, sem ajuste por potenciais confundidores, o que se deu principalmente devido ao número restrito de estudos identificados. Por fim, aponta-se a limitação de avaliar e comparar os estudos revisados, quanto ao poder estatístico alcançado nos testes adotados. Os estudos com grandes amostras podem indicar maior poder estatístico, sobretudo diante do número de variáveis consideradas na análise multivariada, por outro lado, muitos destes apresentaram limites na qualidade das medidas da periodontite.

## **CONCLUSÃO**

É plausível concluir que há associação positiva da periodontite com marcadores de progressão (óbito) e complicação da DRC (hipoalbuminemia e altos níveis séricos da PCR), embora com limites no tocante à definição de uma relação causal.

Embora não tenha sido possível desenvolver uma síntese quantitativa para os desfechos declínio da função renal, aterosclerose, síndrome metabólica e DMO, os estudos revisados demonstram uma possível associação, que demanda novas investigações para melhor compreensão.

## **REFERÊNCIAS**

AGUIAR, F. J. B. et al. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. **Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)**, v. 59, n. 1, p. 85-92, 2013.

AKCHURIN, M.; KASKEL, F. Update on inflammation in chronic kidney disease. **Blood Purification**, v. 39, n. 1-3, p. 84-92, 2015.

ALVES, F. C. et al. The higher mortality associated with low serum albumin is dependent on systemic inflammation in end-stage kidney disease. **PloS One**, v. 13, n. 1, p. e0190410, 2018.

ARDALAN, M. R. et al. A causative link between periodontal disease and glomerulonephritis: a preliminary study. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 7, p. 93, 2011.

ARIGBEDE, A. O.; BABATOPE, B. O.; BAMIDELE, M. K. Periodontitis and systemic diseases: A literature review. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 16, n. 4, p. 487, 2012.

AUSAVARUNGNIRUN, R. et al. Association of dental and periodontal disease with chronic kidney disease in patients of a single, tertiary care centre in Thailand. **BMJ Open**, v. 6, n. 7, p. e011836, 2016.

BLACH, A. et al. The influence of chronic periodontitis on serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. **Clinical Transplantation**, v. 23, n. 2, p. 213-219, 2009.

CENGIZ, M. I. et al. Does periodontal disease reflect atherosclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients?. **Journal of Periodontology**, v. 78, n. 10, p. 1926-1934, 2007.

CHAMBRONE, L. et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, n. 5, p. 443-456, 2013.

CHANG, P.; LIM, L. P. Interrelationships of periodontitis and diabetes: A review of the current literature. **Journal of Dental Sciences**, v. 7, n. 3, p. 272-282, 2012.

CHEN, L. P. et al. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients?. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 47, n. 5, p. 815-822, 2006.

CHEN, L. P. et al. Periodontal disease is associated with metabolic syndrome in hemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 12, p. 4068-4073, 2011.

CHEN, L. P. et al. Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 57, n. 2, p. 276-282, 2011.

CHEN, Y. T. et al. Periodontal disease and risks of kidney function decline and mortality in older people: a community-based cohort study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 2, p. 223-230, 2015.

CHOLEWA, M.; MADZIARSKA, K.; RADWAN-OCZKO, M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. **Journal of Applied Oral Science**, v. 26, 2018.

COELHO, R. S. et al. Are there differences between partial and total periodontal examination of the mouth?. **International Archives of Medicine**, v. 10, 2017.

DENTINO, A. et al. Principles of periodontology. **Periodontology 2000**, v. 61, n. 1, p. 16-53, 2013.

DESCHAMPS-LENHARDT, S. et al. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, 2018.

EKE, P. I. et al. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 83, n. 12, p. 1449-1454, 2012.

FRANEK, E. et al. Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. **Journal of Nephrology**, v. 19, n. 3, p. 346-351, 2006.

FRENCKEN, J. E. et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis—a comprehensive review. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, p. S94-S105, 2017.

FRIEDMAN, A. N.; FADEM, S. Z. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 21, n. 2, p. 223-230, 2010.

GOMES-FILHO, I. S. et al. Periodontal Disease as a Risk Factor for Acute Myocardial Infarction. **EC Dental Science 10.2**. p. 62-71, 2017.

HANAFUSA, N. et al. Serum albumin level adjusted with C-reactive protein predicts hemodialysis patient survival. **Renal Replacement Therapy**, v. 3, n. 1, p. 9, 2017.

HIGGINS, J. P. T. et al. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Version 5.1.0. London: Cochrane Collaboration, 2011.

IOANNIDOU, E.; SWEDE, H.; DONGARI-BAGTZOGLU, A. Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. **Journal of Dental Research**, v. 90, n. 12, p. 1411-1415, 2011.

IWASAKI, M. et al. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 59, n. 2, p. 202-209, 2012.

JHA, V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-272, 2013.

JHA, V.; WANG, A. Y. M.; WANG, H. Y. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. suppl\_3, p. iii32-iii38, 2012.

KAPELLAS, K. et al. Periodontal and chronic kidney disease association: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology**, 2018.

KASSEBAUM, N. J. et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 11, p. 1045-1053, 2014.

KAUR, M. C-reactive protein: A prognostic indicator. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 7, n. 2, 2017.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). CKD Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 3, supl 1, p. 1-150, 2013.

KOPPLE, J. D. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. **The Journal of Nutrition**, v. 129, n. 1, p. 247S-251S, 1999.

KSHIRSAGAR, A. V. et al. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. **Kidney International**, v. 75, n. 7, p. 746-751, 2009.

KSHIRSAGAR, A. V. et al. Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 2, p. 239-244, 2007.

LUYCKX, V. A. et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, v. 7, n. 2, p. 71-87, 2017.

MANI AMEET, M. et al. The relationship between periodontitis and systemic diseases—hope or hope?. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 7, n. 4, p. 758, 2013.

MANN, V. S. et al. Estimation and Comparison of Erythrocyte and Hemoglobin Levels in Subjects with Healthy Periodontium and Chronic Periodontitis. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clinica Integrada**, v. 17, n. 1, p. 1-9, 2017.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MUTSERT, R. et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. **Journal of Renal Nutrition**, v. 19, n. 2, p. 127-135, 2009.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE - GREAT BRITAIN). **Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care**. NICE, 2008.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF). K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 2, supl. 1, p. S1-S266, 2002.

OWENS, J. D. et al. Partial-mouth assessment of periodontal disease in an adult population of the United States. **Journal of Periodontology**, v. 74, n. 8, p. 1206-1213, 2003.

PAGE, R. C.; EKE, P. I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 78, p. 1387-1399, 2007.

PALMER, S. et al. Periodontitis and early mortality in adults with kidney failure treated with hemodialysis: a multinational observational study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, n. suppl\_3, p. iii625-iii625, 2015.

PATEL, M. D.; SHAKIR, Q. J.; SHETTY, A. Interrelationship between chronic periodontitis and anemia: A 6-month follow-up study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 18, n. 1, p. 19, 2014.

PEARSON, T. A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PEI SHIAN, T.; PULIKKOTIL, S. J. Comparison and agreement among various case definitions of periodontitis: A secondary data analysis. **Journal of Advanced Periodontology & Implant Dentistry**, v. 6, n. 2, 2015.

RAJ, D. S.; PECOITS-FILHO, R.; KIMMEL, P. L. Inflammation in Chronic Kidney Disease. In: KIMMEL, P. L.; ROSENBERG, M. E. **Chronic Kidney Disease**. New York: Academic Press (Elsevier), 2014. P. 199-212.

RICARDO, A. C. et al. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results from the third national health and nutrition examination survey. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 97, 2015.

RODRIGUES, V. P. et al. Periodontal status and serum biomarkers levels in haemodialysis patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 41, n. 9, p. 862-868, 2014.

RUOKONEN, H. et al. Oral health and mortality in patients with chronic kidney disease. **Journal of Periodontology**, v. 88, n. 1, p. 26-33, 2017.

RUOSPO, M. et al. Periodontitis and early mortality among adults treated with hemodialysis: a multinational propensity-matched cohort study. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 166, 2017.

SCHUBERT, C. et al. Association between periodontitis and systemic inflammation in patients with end-stage renal disease. **South African Dental Journal**, v. 64, n. 10, p. 470-473, 2009.

SHARMA, P. et al. Association between periodontitis and mortality in stages 3–5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 43, n. 2, p. 104-113, 2016.

SOUZA, C. M. et al. Association among oral health parameters, periodontitis, and its treatment and mortality in patients undergoing hemodialysis. **Journal of Periodontology**, v. 85, n. 6, p. e169-e178, 2014.

STROUP, D. F. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008-2012, 2000.

TRAN, D. T. et al. Partial-mouth periodontal examination protocol for estimating periodontitis extent and severity in a US population. **Clinical and Experimental Dental Research**, v. 2, n. 1, p. 73-79, 2016.

WEINER, D. E. Public health consequences of chronic kidney disease. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 86, n. 5, p. 566-569, 2009.

WELLS, G. A. S. B. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non randomised studies in metaanalyses**. University of Ottawa, 2001. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm). Acesso: 25 fev 2017.

WINNING, L.; LINDEN, G. J. Periodontitis and systemic disease. **BDJ Team – Nature**, v. 2 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Oral health surveys: basic methods**. World Health Organization, 2013.

ZHANG, J. et al. Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 269, 2017.

ZHAO, D. et al. The directional and non-directional associations of periodontitis with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Periodontal Research**, v. 53, n. 5, p. 682-704, 2018.

## 2.2 ARTIGO 2 - Estudo prospectivo do efeito de parâmetros periodontais sobre biomarcadores laboratoriais de monitoramento da doença renal crônica avançada

### Prospective study of the effect of periodontal parameters on laboratory biomarkers for the monitoring of advanced chronic kidney disease

#### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação de parâmetros periodontais com a evolução de biomarcadores laboratoriais utilizados no monitoramento clínico de indivíduos com DRC, em hemodiálise. **Método:** Estudo de coorte prospectiva de prognóstico, realizado com 217 indivíduos em hemodiálise. Dados foram coletados através de questionário, exame bucal e registros médicos. O seguimento dos indivíduos foi realizado entre agosto de 2016 e dezembro de 2018. A associação de parâmetros periodontais com alterações nos níveis séricos de biomarcadores laboratoriais de distúrbios do metabolismo ósseo (cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina), desnutrição energético-proteica (albumina), inflamação (ferritina) e anemia (hemoglobina) foi testada. **Resultados:** O NIC foi negativamente correlacionado aos níveis séricos médios de cálcio ( $p=0,02$ ), fósforo ( $p=0,02$ ) e albumina ( $p=0,03$ ), em doze meses de seguimento. Adicionalmente, indivíduos com maior NIC apresentaram alterações significativas nos níveis de fósforo ( $p=0,05$ ) e fosfatase alcalina ( $p=0,01$ ), nos primeiros seis meses de seguimento. O NIC também foi associado com a amplitude de variação, entre a linha de base e o sexto mês de seguimento, dos níveis de PTH ( $p=0,01$ ) e hemoglobina ( $p=0,04$ ). Indivíduos com maior PS apresentaram um crescimento significativo nos níveis séricos de fosfatase alcalina ( $p=0,01$ ) entre 0 e 6 meses de seguimento. Ademais, a perda dentária foi negativamente correlacionada com os níveis médios de fósforo ( $p<0,01$ ) e albumina ( $p<0,01$ ), ao longo de doze meses de seguimento, e associada com menor variação nos níveis de fósforo ( $p<0,01$ ) entre 0 e 6 meses de seguimento. **Conclusão:** Houve associação significativa entre marcadores da condição periodontal e biomarcadores laboratoriais de complicações da DRC.

**Palavras-chave:** Periodontite. Insuficiência renal crônica. Prognóstico. Biomarcadores.

#### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association of periodontal parameters with the evolution of laboratory biomarkers used in the clinical monitoring of individuals with CKD on hemodialysis. **Method:** Prospective cohort study of prognosis, performed with 217 subjects on hemodialysis.

Data were collected through questionnaire, oral examination and medical records. The follow up of the individuals was carried out between August 2016 and December 2018. The association of periodontal parameters with changes in serum levels of laboratory biomarkers of disorders of bone metabolism (calcium, phosphorus, PTH and alkaline phosphatase), energy-protein malnutrition (albumin), inflammation (ferritin) and anemia (hemoglobin) was tested. Results: The CAL was negatively correlated with mean serum calcium levels ( $p = 0.02$ ), phosphorus ( $p = 0.02$ ) and albumin ( $p = 0.03$ ) at 12 months follow up. In addition, individuals with higher CAL had significant changes in the levels of phosphorus ( $p = 0.05$ ) and alkaline phosphatase ( $p = 0.01$ ) in the first six months of follow-up. The CAL was also associated with the amplitude of variation between PTH ( $p = 0.01$ ) and hemoglobin ( $p = 0.04$ ) between the baseline and the sixth month of follow-up. Individuals with higher PS had a significant increase in serum alkaline phosphatase levels ( $p = 0.01$ ) between 0 and 6 months of follow-up. In addition, dental loss was negatively correlated with mean levels of phosphorus ( $p < 0.01$ ) and albumin ( $p < 0.01$ ) over 12 months of follow-up, and associated with lower variation in phosphorus levels ( $p < 0.01$ ) between 0 and 6 months of follow-up. Conclusion: There was a significant association between periodontal condition descriptors and laboratory biomarkers of CKD complications.

**Keywords:** Periodontitis. Chronic renal failure. Prognosis. Biomarkers.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um distúrbio relacionado à perda progressiva e irreversível da função renal, manifestada por meio de marcadores de lesão renal ou perda da função do rim. A anormalidade estrutural do rim comumente é mensurada a partir de exames de imagens ou níveis de proteinúria, enquanto a Taxa de Filtração Glomerular (TFG)  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> é o principal marcador para a presença de anormalidade funcional (NKF, 2002).

Dados epidemiológicos representativos sobre a ocorrência da DRC são relativamente escassos. Aliado a isso, grande parte das informações epidemiológicas disponíveis é relativa ao estágio final da DRC. Além disso, há um importante viés socioeconômico e demográfico na mensuração da ocorrência da DRC, pois mais de 80% das estimativas baseadas nos serviços de TRS são oriundas de países ricos, com grande contingente de idosos e acesso universal aos serviços de saúde (JHA et al., 2013).

Em uma recente revisão sistemática, Hill et al. (2016) obtiveram a partir de uma metanálise, uma prevalência da DRC de 13,4% (IC95%= 11,7-15%), com as maiores prevalências observadas em países da Europa, Estados Unidos, Canadá e Austrália. Além disso,

fatores como idade, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica e tabagismo foram significativamente associados à ocorrência de DRC.

Dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia estimam que no Brasil, em 2016, o total de indivíduos em tratamento dialítico foi de 122.825 indivíduos, com destaque para a tendência crescente desde 2000, onde esse número era de 42.695 indivíduos. Registra-se um aumento anual de 6,3% nos cinco anos anteriores a pesquisa, com concentração de metade dos casos na região Sudeste. Nesse mesmo ano, observou-se uma prevalência de tratamento dialítico de 596 indivíduos por milhão da população (pmp). Ademais, 39.714 iniciaram tratamento dialítico, o que se traduz numa taxa de incidência de 193 indivíduos pmp, com tendência de crescimento desde 2012 (SESSO et al., 2017).

As funções renais no organismo são múltiplas e envolvem a excreção de produtos finais do metabolismo; a produção de hormônios, como eritropoietina (formação de glóbulos vermelhos), vitamina D (absorção de cálcio), e renina (regulação da pressão arterial); o controle do equilíbrio hidroeletrolítico, que contribui para evitar aumento na pressão arterial; e o controle do equilíbrio ácido-base (NKF, 2002). Em função disso, a DRC produz sofrimento acentuado ao indivíduo, com redução da qualidade de vida, e impacto financeiro notório, nos gastos públicos e privados, para a abordagem dos indivíduos. Em 2015, o Sistema Único de Saúde (SUS), principal financiador da terapia renal substitutiva no Brasil, direcionou mais de 2 bilhões de reais para o tratamento do estágio final da DRC, o que corresponde a 5% dos gastos totais do SUS com média e alta complexidade (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018).

Assim, o esforço do tratamento da DRC envolve retardar sua progressão e lidar com as complicações decorrentes da doença, dentre as quais destacam-se: anemia, hipertensão arterial, desnutrição energético-proteica (DEP), distúrbio do metabolismo mineral e ósseo (DMO), acidose metabólica, doenças cardiovasculares (DCV), infecções, complicações com uso de medicamentos e hospitalizações. Destaca-se que a maioria das comorbidades ou complicações atribuídas à DRC são relacionadas à maior velocidade de progressão da doença, redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos e aumento na mortalidade (NKF, 2002; KDIGO, 2013).

Nesse contexto, as investigações em torno da DRC tem buscado definir melhor sua progressão e os fatores associados, o que inclui fatores de risco não tradicionais, como a periodontite. A periodontite é caracterizada por inflamação de etiologia bacteriana, mediada por mecanismos imunes do hospedeiro, que resulta na destruição dos tecidos periodontais (TONETTI; GREENWELL; KOMMAN, 2018).

Entidades biológicas, fatores ambientais e sistêmicos, e condições modificadoras gerais podem afetar a saúde periodontal de um indivíduo. Os fatores sistêmicos como endocrinopatias, imunossupressão, distúrbios hematológicos e genéticos, envolvem reações inflamatórias e imunológicas com impacto no periodonto (MARIOTTI; HEFTI, 2015). Por outro lado, o efeito da periodontite sobre agravos sistêmicos também é investigado, com evidências já produzidas sobre a relação com DM, resistência insulínica, obesidade, desfechos gestacionais adversos, osteoporose, artrite reumatoide, infarto do miocárdio, infecções respiratórias, entre outros (NAGPAL; YAMASHIRO; IZUMI, 2015).

O diagnóstico da periodontite crônica é obtido após a observação de diferentes características, que remetem aos indicadores anatômicos da destruição tecidual, como profundidade de sondagem (PS) periodontal e nível de inserção clínica (NIC); indicadores de inflamação gengival, como vermelhidão, supuração, sangramento, temperatura e marcadores do fluido crevicular; indicadores radiográficos e de mobilidade dentária; e indicadores microbiológicos (CARRANZA et al., 2007). Alguns descritores clínicos se destacam, dentre os critérios de diagnóstico epidemiológico da periodontite, a saber: recessão ou hiperplasia gengival, PS periodontal, NIC e sangramento gengival (SG) à sondagem. Ressalta-se que o NIC tem sido considerado o melhor indicador para diagnóstico da periodontite e avaliação da destruição periodontal (VETTORE; BASSANI; LUNARDELLI, 2013).

Recentemente, estudos tem investigado a relação da periodontite com a DRC, seja em termos de ocorrência (DESCHAMPS-LENHARDT et al., 2018), complicação (AUSAVARUNGNIRUN et al., 2016; CHOLEWA; MADZIARSKA; RADWAN-OCZKO, 2018) ou progressão (ZHANG et al., 2017). A relação da periodontite com complicações da DRC tem sido investigada sobretudo a partir de biomarcadores laboratoriais. Os principais desfechos utilizados são aqueles relacionados com DEP (AUSAVARUNGNIRUN et al., 2016; CHOLEWA; MADZIARSKA; RADWAN-OCZKO, 2018) e inflamação (IOANNIDOU; SWEDE; DONGARI-BAGTZOGLU, 2011; CHOLEWA; MADZIARSKA; RADWAN-OCZKO, 2018), embora haja estudos com avaliação de aterosclerose (CENGIZ et al., 2007), marcadores de DMO (RODRIGUES et al., 2014; CHOLEWA; MADZIARSKA; RADWAN-OCZKO, 2018) e síndrome metabólica (CHEN et al., 2011).

Diante da escassez de estudos, da diversidade metodológica dos mesmos, e da necessidade de fortalecer as evidências disponíveis, a realização de novas investigações nesse campo é necessária. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar de forma prospectiva a relação de parâmetros da condição periodontal com biomarcadores laboratoriais utilizados no monitoramento clínico de indivíduos com DRC, em hemodiálise.

## **MÉTODO**

### **Desenho, população e recrutamento**

Entre agosto de 2016 e dezembro de 2018 foi realizado um estudo de coorte prospectiva de abordagem prognóstica, com amostragem não probabilística de conveniência, envolvendo indivíduos em tratamento de hemodiálise, assistidos em duas clínicas de atenção especializada em DRC, da cidade de Feira de Santana-BA, Brasil. Os indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, cadastrados nas clínicas, com diagnóstico de DRC e que realizavam hemodiálise, foram identificados e convidados a participar do estudo. Foram excluídos aqueles que realizavam hemodiálise em trânsito, gestantes, indivíduos em uso de aparelho ortodôntico, impossibilitados de comunicação oral ou de comparecimento à consulta de exame bucal.

O recrutamento dos indivíduos se deu entre agosto de 2016 e junho de 2018. Os indivíduos que aceitavam participar do estudo, inicialmente eram convidados a comparecer a uma clínica odontológica local, para a realização do exame bucal, em dia e horário previamente agendado. Após isso, dava-se início ao seguimento dos indivíduos, através da avaliação de biomarcadores laboratoriais utilizados para monitoramento da condição de saúde na DRC.

Em todas as fases da pesquisa foram respeitados os preceitos estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, prezando pela participação voluntária, privacidade dos participantes e confidencialidade de informações. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade Estadual de Feira de Santana, sob o parecer 1.418.672/2016 e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de passar pela coleta de dados. Além disso, os indivíduos que apresentaram necessidade de tratamento odontológico foram encaminhados ao serviço odontológico municipal, especializado em indivíduos com necessidades especiais.

### **Coleta de dados e seguimento**

A coleta de dados foi realizada a partir de três abordagens: aplicação de questionário, exame bucal e coleta de dados de prontuários. A primeira etapa da coleta de dados consistiu na aplicação de um questionário que abordou aspectos socioeconômico-demográficos, hábitos de vida, condição nutricional e comportamentos em saúde bucal.

Após a aplicação do questionário, foi realizado o exame bucal por dois examinadores previamente treinados, que consistiu na avaliação dentária e periodontal. O exame bucal foi realizado na linha de base do estudo e repetido no sexto mês de seguimento, com vistas a

identificar mudanças na condição de exposição ao longo do seguimento. Foram identificadas, inicialmente, as perdas dentárias, definidas como a ausência completa do elemento.

As medidas periodontais foram realizadas em todos os dentes presentes, exceto terceiros molares, com uso de sonda periodontal milimetrada de Willians (HuFriedy®, Chicago, EUA), em seis sítios dentários (disto-vestibular, médio-vestibular, mesio-vestibular, disto-lingual, médio-lingual e mesio-lingual), com exceção do biofilme, que foi registrado por face dentária (mesial, distal, vestibular e lingual). Foram excluídos da avaliação periodontal restos radiculares, dentes com alterações anatômicas que dificultassem a localização da junção cimento-esmalte, dentes supranumerários ou aqueles com alterações de posição que não possibilitassem o correto posicionamento da sonda periodontal.

Os parâmetros periodontais avaliados foram: *Profundidade de sondagem de sulco/bolsa (PS)*: distância, em milímetros, entre a margem gengival e a extensão mais apical de penetração da sonda; *Recessão ou hiperplasia gengival*: distância, em milímetros, entre a margem gengival e a junção cimento-esmalte; *Nível de Inserção Clínica (NIC)*: resultado do somatório da medida de recessão/hiperplasia gengival com a medida de PS; *Índice Sangramento Gengival (ISG)*: critério de sangramento após a sondagem periodontal. O valor do ISG do indivíduo foi obtido com a soma do número de sítios com sangramento, dividida pelo total de sítios examinados e multiplicado por 100 (AINAMO; BAY, 1975); *Índice de Placa Visível (IPV)*: avaliação da condição de higiene bucal através da presença de biofilme supragengival. O valor do IPV do indivíduo foi obtido com a soma do número de faces com biofilme visível, dividida pelo total de faces examinados e multiplicado por 100 (AINAMO; BAY, 1975).

Após o exame bucal, foi utilizado um formulário para coleta de informações dos prontuários que consistiram em diagnóstico de doenças e resultados de exames laboratoriais. Foram selecionados marcadores laboratoriais da *DMO* (níveis séricos de cálcio (mg/dL), fósforo (mg/dL), fosfatase alcalina (U/L), paratormônio (PTH) (pg/mL)), *inflamação* (ferritina (ng/mL)), *DEP* (albumina (g/dL)) e *anemia* (hemoglobina (g/dL)).

Num período de 12 meses, tais biomarcadores foram monitorados, mensalmente (cálcio, fósforo e hemoglobina e) e trimestralmente (fosfatase alcalina, PTH, ferritina e albumina). As perdas de seguimento se deram a partir da ocorrência de óbito, realização do transplante renal, mudança de cidade para realização da hemodiálise ou recuperação da função renal.

### **Variáveis do estudo**

As variáveis independentes do estudo consistiram em parâmetros da condição periodontal medida por indivíduo. A variável *NIC médio* foi obtida a partir do somatório do

valor de NIC, em milímetros, em cada sítio periodontal examinado, dividindo-se pelo número total de sítios avaliados. Esta foi categorizada nos estratos *NIC médio alto* ( $> 3,18$  mm) e *NIC médio baixo* ( $\leq 3,18$  mm), conforme a mediana. De forma similar, a variável *PS média* foi obtida somando-se a medida de PS em cada sítio examinado, e posteriormente dividindo pela quantidade de sítios avaliados. Posteriormente foi categorizada nos estratos *PS média alto* ( $> 2,35$  mm) e *PS média baixo* ( $\leq 2,35$  mm), conforme a mediana. Para a variável *periodontite*, considerou-se a presença da doença em indivíduos com 4 ou mais dentes, com ao menos 1 sítio com  $PS \geq 04$  mm,  $NIC \geq 03$  mm, e presença de sangramento ao estímulo, reunidos no mesmo sítio (GOMES-FILHO et al., 2007). Por fim, a variável *perda dentária*, obtida através da soma de dentes ausentes na cavidade oral, e categorizada conforme a mediana em *perda dentária alta* ( $> 10$  dentes) e *perda dentária baixa* ( $\leq 10$  dentes). Esta variável foi utilizada como *proxy* da condição periodontal, visto que a periodontite é uma importante causa de perda dentária, sobretudo em indivíduos com mais de 40 anos de idade (ARMITAGE; ROBERTSON, 2009; RUOKONEN et al., 2017).

As variáveis dependentes do estudo foram construídas a partir do seguimento dos níveis séricos de biomarcadores laboratoriais citados anteriormente, por indivíduo. A partir das medidas mensais e trimestrais desses biomarcadores, foram obtidos quatro tipos de variáveis para cada um deles: *nível sérico do biomarcador na linha de base*; *nível sérico do biomarcador aos seis meses de seguimento*; *nível médio do biomarcador ao longo do seguimento*, que foi calculado individualmente para cada biomarcador, e obtido com a soma dos valores verificados no seguimento, dividida pela quantidade de medidas disponibilizadas; *diferença do valor de cada biomarcador aos seis meses de seguimento em relação à linha de base*, a partir da subtração da medida verificada na linha de base daquela obtida aos seis meses de seguimento, e calculada individualmente para cada biomarcador.

As covariáveis utilizadas para descrição da população de estudo foram construídas na linha de base do mesmo, e foram relativas às informações socioeconômico-demográficas, obtidas através de questionário; hábitos de vida, obtidos através de questionário; e condição de saúde, obtidas através de questionário e validadas no prontuário ambulatorial do indivíduo. As variáveis socioeconômico-demográficas consistiram em: sexo (masculino; feminino), idade ( $< 50$  anos;  $\geq 50$  anos), raça/cor (preta; parda; outras), nível de escolaridade (analfabeto; fundamental incompleto a médio incompleto; médio completo a superior) e renda familiar ( $< 1$  salário; 1-2 salários;  $> 2$  salários). Os hábitos de vida consistiram em: tabagismo (nunca fumou; fumou no passado; fumante) e frequência de higiene oral diária (até 1 vez; 2 vezes ou mais). Por fim, as condições de saúde consistiram em: Índice de Comorbidade de Charlson (ICC)

(CHARLSON et al., 1987) (baixo ( $\leq 3$ ); alto ( $> 3$ )), tempo em hemodiálise ( $\leq 16$  meses;  $> 16$  meses) e estado nutricional (conforme Índice de Massa Corporal (IMC) – baixo peso; normal ou marginalmente acima do peso; acima do peso ou obeso). Para o cálculo do IMC foi utilizada a altura mensurada no dia de aplicação do questionário/exame bucal e o peso obtido no prontuário do indivíduo, referente à sessão de diálise que antecedeu esse dia (peso após finalização da sessão de diálise).

### **Procedimento de análise**

Inicialmente foram realizadas análises descritivas das variáveis de interesse na amostra de estudo, a partir do cálculo de frequências absolutas e relativas de variáveis socioeconômico-demográficas, hábitos de vida, condição de saúde e comportamentos de saúde bucal. Para tanto, as variáveis idade, ICC e tempo em hemodiálise, que originalmente eram quantitativas, foram categorizadas conforme a mediana. Ademais, as covariáveis utilizadas para caracterização da amostra, foram descritas conforme categorias das variáveis independentes do estudo, e o teste Qui-quadrado de Pearson, com nível de significância de 5%, foi utilizado para comparação entre os estratos das mesmas. Nessa fase, as variáveis NIC médio, PS médio e perda dentária, originalmente quantitativas, foram categorizadas conforme a mediana.

Os parâmetros periodontais da linha de base foram comparados com as medidas obtidas no reexame bucal aos seis meses de seguimento, empregando o Teste de Wilcoxon pareado, com nível de significância de 5%, face à ausência de normalidade na distribuição das variáveis, verificada através do teste de Shapiro-Wilk e análise gráfica.

Os níveis séricos dos biomarcadores laboratoriais da linha de base também foram comparados com os valores mensurados aos seis meses de seguimento, numa análise por estratos das variáveis independentes categorizadas, empregando o teste de Wilcoxon pareado ou o Teste t de Student pareado, significativo ao nível de 5%, a depender da normalidade da distribuição dos biomarcadores avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e análise gráfica.

Posteriormente, foram testadas correlações das variáveis independentes (NIC médio, PS média e perda dentária) com o nível médio dos biomarcadores laboratoriais ao longo do seguimento. Uma vez que o tempo de permanência no seguimento esteve correlacionado com alguns biomarcadores, foram utilizadas na análise de correlação apenas indivíduos com seguimento completo de 12 meses. Ademais, devido ao não atendimento das suposições de linearidade da relação e normalidade na distribuição dos dados, foi utilizada a correlação de Spearman, com nível de significância de 5%. A associação da periodontite com o nível médio dos biomarcadores laboratoriais ao longo de seguimento, também foi testada a partir do teste

de Mann-Whitney (fosfatase alcalina, PTH e ferritina) e Teste t-Student (cálcio, fósforo, hemoglobina e albumina), ambos considerados significantes ao nível de 5%.

Por fim, foi testada a associação entre as variáveis independentes e a extensão da diferença dos níveis séricos dos biomarcadores, entre o baseline e o sexto mês de seguimento. Nessa fase, não foi considerada a direção da variação, se crescimento ou redução. O teste de Mann-Whitney, com significância de 5% foi utilizado, dado a ausência de normalidade da distribuição das variáveis dependentes. As variáveis significativamente associadas nessa fase foram submetidas a uma nova análise, estratificada conforme a direção da mudança do biomarcador (crescimento ou redução), através do Teste de Mann-Whitney significativo ao nível de 5%.

Para proceder à tabulação e análise de dados foi utilizado o Software IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 22.0.

## **RESULTADOS**

Foram incluídos nesse estudo 217 indivíduos em hemodiálise, com tempo de seguimento entre 1 e 12 meses. A saída anterior aos doze meses de seguimento se deu por óbito (35 indivíduos), encerramento do seguimento (23 indivíduos) transplante (7 indivíduos), mudança de cidade do tratamento (5 indivíduos) e recuperação da função renal (4 indivíduos). A Figura detalha o fluxograma de participantes do estudo.

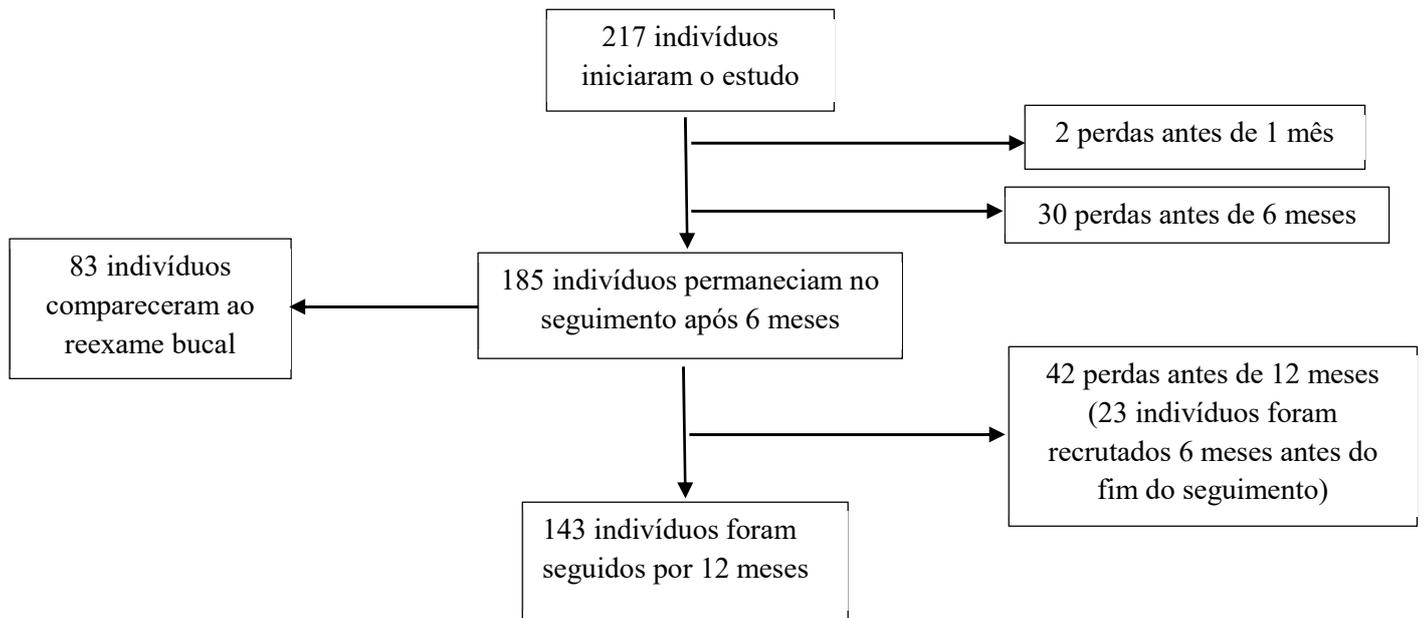


Figura 1: Fluxograma de participantes do estudo

A Tabela 1 sumariza as características socioeconômico-demográficas, hábitos de vida, condição nutricional e condição de saúde da amostra estudada, conforme variáveis de exposição empregadas. A variável de exposição *NIC médio* foi significativamente associada com sexo ( $p < 0,01$ ), idade ( $p < 0,01$ ), nível de escolaridade ( $p < 0,01$ ), tabagismo ( $p < 0,01$ ), frequência de higiene oral ( $p = 0,02$ ) e ICC ( $p < 0,01$ ). A *perda dentária* foi significativamente associada a idade ( $p < 0,01$ ), nível de escolaridade ( $p = 0,02$ ), tabagismo ( $p = 0,01$ ) e ICC ( $p < 0,01$ ). A variável de exposição *PS média* foi significativamente associada a raça/cor ( $p = 0,05$ ) e tempo em diálise ( $p = 0,02$ ). Ademais, a variável *periodontite* não foi significativamente associada a nenhuma das covariáveis testadas.

Tabela 1: Frequência relativa das variáveis socioeconômico-demográficas, hábitos de vida, condição nutricional e condição de saúde, conforme variáveis de exposição, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 2016.

Variáveis	Total n* (%)	Nível de Inserção Clínica (n=201)			Perda dentária (n=217)			Profundidade de Sondagem (n=201)			Periodontite (n=216)**		
		Alto	Baixo	p	Alto	Baixo	p	Alto	Baixo	p	Sim	Não	p
<b>Total</b>	-	49,00	51,00	-	46,50	53,50	-	48,50	51,50	-	36,60	63,40	-
<b>Sexo</b>													
Feminino	88 (40,60)	27,30	52,40	<b>&lt;0,01</b>	43,60	37,90	0,40	33,70	46,20	0,07	38,00	41,60	0,60
Masculino	129 (59,40)	72,70	47,60		56,40	62,10		66,30	53,80		62,00	58,40	
<b>Idade</b>													
<50 anos	105 (48,40)	24,20	78,60	<b>&lt;0,01</b>	18,80	74,10	<b>&lt;0,01</b>	45,90	57,70	0,09	44,30	51,10	0,34
≥50 anos	112 (51,60)	75,80	21,40		81,20	25,90		54,10	42,30		55,70	48,90	
<b>Raça/cor</b>													
Preta	103 (47,40)	50,50	46,60	0,51	47,50	47,40	0,98	57,20	40,40	<b>0,05</b>	51,90	44,50	0,19
Parda	85 (39,20)	39,40	37,90		38,60	39,70		30,60	46,20		31,60	43,80	
Outras	29 (13,40)	10,10	15,50		13,90	12,90		12,20	13,40		16,50	11,70	
<b>Renda familiar</b>													
>1 salário	12 (5,80)	4,30	7,10	0,51	5,10	6,30	0,84	3,20	8,10	0,10	5,20	6,10	0,07
1-2 salários	152 (73,10)	76,60	69,70		72,20	73,90		79,80	66,70		81,80	67,70	
>2 salários	44 (21,10)	19,10	23,20		22,70	19,80		17,00	25,20		13,00	26,20	
<b>Nível de escolaridade</b>													
Analfabeto	21 (9,70)	17,40	2,00	<b>&lt;0,01</b>	16,00	4,30	<b>0,02</b>	13,40	5,80	0,17	11,50	8,80	0,76
Fundamental incompleto a médio incompleto	150 (69,40)	66,30	71,80		65,00	73,30		67,00	71,10		69,30	69,30	
Médio completo a superior	45 (20,90)	16,30	26,20		19,00	22,40		19,60	23,10		19,20	21,90	

Tabela 1: Frequência relativa das variáveis socioeconômico-demográficas, hábitos de vida, condição nutricional e condição de saúde, conforme variáveis de exposição, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 2016.

Variáveis	Total n* (%)	Nível de Inserção Clínica (n=201)			Perda dentária (n=217)			Profundidade de Sondagem (n=201)			Periodontite (n=216)**		
		Alto	Baixo	p	Alto	Baixo	p	Alto	Baixo	p	Sim	Não	p
<b>Tabagismo</b>													
Nunca fumou	122 (56,20)	43,40	72,80	<b>&lt;0,01</b>	45,60	65,50	<b>0,01</b>	55,10	61,50	0,50	51,90	58,40	0,61
Fumante	14 (6,50)	8,10	4,90		6,90	6,00		8,20	4,80		6,30	6,60	
Fumou no passado	81 (37,30)	48,50	22,30		47,50	28,50		36,70	33,70		41,80	35,00	
<b>Frequência de higiene oral</b>													
Até 1 vez/dia	48 (22,10)	28,30	14,60	<b>0,02</b>	24,80	19,80	0,38	20,40	22,10	0,77	19,00	23,40	0,45
≥2 vezes/dia	169 (77,90)	71,70	85,40		75,20	80,20		79,60	77,90		81,00	76,60	
<b>Estado nutricional</b>													
Baixo peso	54 (25,40)	19,60	28,70	0,26	23,20	27,20	0,27	22,10	26,20	0,43	29,50	22,40	0,23
Peso normal ou marginalmente acima do peso	127 (59,60)	64,90	54,50		57,60	61,40		64,20	55,30		60,20	59,70	
Acima do peso ou obeso	32 (15,00)	15,50	16,80		19,20	61,40		13,70	18,40		10,30	17,90	
<b>ICC</b>													
Baixo	121 (55,80)	35,40	78,60	<b>&lt;0,01</b>	33,70	75,00	<b>&lt;0,01</b>	56,10	58,70	0,72	54,40	56,90	0,72
Alto	96 (44,20)	64,60	21,40		66,30	25,00		43,90	41,30		45,60	43,10	
<b>Tempo em diálise</b>													
Até 16 meses	109 (50,20)	44,40	56,30	0,09	51,50	49,10	0,73	41,80	58,70	<b>0,02</b>	43,00	54,00	0,12
> 16 meses	108 (49,80)	55,60	43,70		48,50	50,90		58,20	41,30		57,00	46,00	

\*Para algumas variáveis o número de respondentes foi inferior à amostra total.

\*\*14 indivíduos edêntulos e 2 indivíduos com menos de 4 unidades dentárias foram considerados com periodontite; 1 indivíduo não realizou exame periodontal completo

Os marcadores da condição periodontal dos indivíduos foram mensurados no início do estudo e aos seis meses de seguimento. O reexame bucal aos 6 meses foi realizado em 83 indivíduos, o que corresponde a 38,22% dos indivíduos incluídos no estudo e 44,86% dos indivíduos ainda em seguimento na ocasião do reexame. A perda de seguimento acumulada aos seis meses era de 33 indivíduos (15,21%), outros 85 indivíduos (39,17%) não atenderam ao convite para comparecer ao reexame bucal e 16 edêntulos (inclui dois indivíduos com menos de 4 dentes) não foram convidados ao reexame bucal (7,40%). As perdas de seguimento não diferiram dos indivíduos que permaneciam em seguimento aos 6 meses, exceto pela frequência de higiene oral (até 1 vez: 18,40% entre aqueles com seguimento completo *versus* 43,80% entre as perdas de seguimento; 2 vezes ou mais: 81,60% entre aqueles com seguimento completo *versus* 56,20% entre as perdas de seguimento;  $p < 0,01$ ). A perda dentária, NIC médio, ISG e IPV não demonstraram mudança estatisticamente significativa ao longo do estudo ( $p = 0,21$ ,  $p = 0,12$ ,  $p = 0,13$  e  $p = 0,67$  respectivamente). Por outro lado, foi verificada uma redução dos níveis de PS média (mediana baseline=2,35; Intervalo interquartilico (IQQ)=0,58 / mediana aos 6 meses=2,17; IQQ=0,48;  $p < 0,01$ ).

A Tabela 2 apresenta as comparações dos níveis de biomarcadores laboratoriais da linha de base com os níveis aos seis meses de seguimento. Essas comparações foram realizadas de acordo com a categoria do *status* de exposição do indivíduo, para cada variável de exposição empregada. Todas as associações estatisticamente significantes foram observadas apenas nos estratos das variáveis de exposição que indicaram a pior condição periodontal (NIC médio alto, PS média alta e perda dentária alta). O *NIC médio* alto, a *PS médio* alta e a *perda dentária* alta se mostraram relacionados à mudança nos níveis séricos de fosfatase alcalina de forma estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,02$  respectivamente). Somado a isso, a exposição *NIC médio* alto se apresentou estatisticamente associada à alteração nos níveis de fósforo ( $p = 0,05$ ).

Tabela 2: Medidas de tendência central e dispersão, na linha de base e após 6 meses de seguimento, dos biomarcadores laboratoriais, conforme variáveis de exposição, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 2016-2018. (185 observações elegíveis).

Biomarcador	Linha de base		6 meses		<i>p</i>	Linha de base		6 meses		<i>p</i> *
	Central	Dispersão	Central	Dispersão		Central	Dispersão	Central	Dispersão	
<b>Nível de Inserção Clínica baixo</b>						<b>Nível de Inserção Clínica alto</b>				
Cálcio	9,09	0,70	9,08	0,76	0,98	8,90	0,75	8,73	0,80	0,10
Fósforo	5,61	3,01	5,12	1,39	0,16	4,93	1,30	4,66	1,09	<b>0,05</b>
PTH	281,80	444,20	312,10	551,90	0,30	199,00	423,90	237,05	492,90	0,32
Fosfatase alcalina	265,00	287,00	251,00	287,50	0,93	237,00	281,00	292,50	397,75	<b>0,01</b>
Hemoglobina	9,59	1,92	9,73	1,81	0,58	9,90	1,58	10,18	1,92	0,16
Ferritina	251,40	556,05	217,75	428,97	0,85	172,90	325,50	218,60	361,75	0,43
Albumina	3,88	0,44	3,86	0,40	0,24	3,76	0,43	3,78	0,47	0,77
<b>Perda dentária baixa</b>						<b>Perda dentária alta</b>				
Cálcio	9,02	0,70	8,95	0,76	0,38	9,00	0,76	8,86	0,84	0,12
Fósforo	5,62	2,88	5,07	1,43	0,09	4,77	1,35	4,62	1,04	0,28
PTH	283,00	517,30	307,20	525,60	0,26	205,90	360,30	235,00	432,80	0,21
Fosfatase alcalina	255,00	284,50	243,00	280,00	0,63	256,00	316,00	312,00	394,00	<b>0,02</b>
Hemoglobina	9,84	1,95	9,91	1,92	0,77	9,64	1,52	9,99	1,82	0,11
Ferritina	237,15	511,85	189,10	402,75	0,94	175,30	327,85	241,90	396,90	0,27

Tabela 2: Medidas de tendência central e dispersão, na linha de base e após 6 meses de seguimento, dos biomarcadores laboratoriais, conforme variáveis de exposição, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 2016-2018. (185 observações elegíveis).

Biomarcador	Linha de base		6 meses		<i>p</i>	Linha de base		6 meses		<i>p</i> *
	Central	Dispersão	Central	Dispersão		Central	Dispersão	Central	Dispersão	
Albumina	3,87	0,46	3,86	0,45	0,78	3,76	0,40	3,77	0,40	0,90
	<b>Profundidade de Sondagem baixa</b>					<b>Profundidade de Sondagem alta</b>				
Cálcio	9,07	0,72	9,00	0,85	0,45	8,92	0,73	8,83	0,74	0,31
Fósforo	5,10	1,57	4,98	1,24	0,48	5,47	2,97	4,83	1,31	0,06
PTH	290,50	459,08	322,00	565,00	0,87	196,50	395,83	236,10	401,60	0,07
Fosfatase alcalina	266,00	279,00	255,50	357,25	0,89	220,00	294,25	292,00	343,00	<b>0,01</b>
Hemoglobina	9,40	1,86	9,80	1,90	0,12	10,05	1,62	10,07	1,84	0,95
Ferritina	256,95	585,13	228,80	453,70	0,68	172,50	314,02	186,90	387,60	0,28
Albumina	3,80	0,45	3,75	0,44	0,35	3,85	0,43	3,89	0,43	0,36
	<b>Sem periodontite</b>					<b>Com periodontite</b>				
Cálcio	8,96	0,74	8,90	0,85	0,44	9,12	0,71	8,94	0,71	0,07
Fósforo	5,07	1,51	4,97	1,23	0,50	5,52	3,31	4,68	1,37	0,06
PTH	267,40	413,00	293,00	551,10	0,22	228,00	460,00	236,00	489,00	0,44
Fosfatase alcalina	251,00	266,00	245,50	374,75	0,23	266,00	328,00	312,00	300,00	0,10
Hemoglobina	9,55	1,78	9,89	1,81	0,11	10,10	1,69	10,05	1,98	0,85

Tabela 2: Medidas de tendência central e dispersão, na linha de base e após 6 meses de seguimento, dos biomarcadores laboratoriais, conforme variáveis de exposição, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 2016-2018. (185 observações elegíveis).

Biomarcador	Linha de base		6 meses		<i>p</i>	Linha de base		6 meses		<i>p</i> *
	Central	Dispersão	Central	Dispersão		Central	Dispersão	Central	Dispersão	
Ferritina	246,70	509,90	228,80	481,70	0,84	172,90	286,25	199,50	293,00	0,13
Albumina	3,79	0,46	3,77	0,41	0,64	3,86	0,39	3,89	0,46	0,54

\*Teste de Wilcoxon pareado (PTH, fosfatase alcalina e ferritina) e Teste t-student pareado (cálcio, fósforo, hemoglobina e albumina)

Foram obtidas médias e desvio padrão para cálcio, fósforo, hemoglobina e albumina, enquanto para PTH, fosfatase alcalina e ferritina foram obtidas medianas e intervalos interquartil.

A Tabela 3 apresenta os resultados das correlações entre os parâmetros da condição periodontal e os níveis médios de biomarcadores laboratoriais durante o seguimento. Nessa análise, foram utilizadas apenas as observações com tempo máximo de seguimento (12 meses), visto que foi verificada uma correlação entre o tempo de permanência do indivíduo no estudo e os níveis de PTH (CC=0,15; p=0,05), hemoglobina (CC=0,17; p=0,02), ferritina (CC=-0,18; p=0,02) e albumina (CC=0,16; p=0,03). Assim, verificou-se correlação negativa do *NIC médio* com cálcio (CC=-0,20; p=0,02), fósforo (CC=-0,20; p=0,02) e albumina (CC=-0,19; p=0,03), enquanto a *perda dentária* foi correlacionada com fósforo (CC=-0,32; p<0,01) e albumina (CC=-0,29; p<0,01). Não foi observada nenhuma correlação da *PS média* com os níveis de biomarcadores avaliados. Além disso, a comparação dos níveis médios dos biomarcadores laboratoriais durante o seguimento, conforme a presença de periodontite, não demonstrou nenhum achado significativo.

Tabela 3: Coeficientes de correlação entre descritores periodontais e níveis médios de biomarcadores laboratoriais de indivíduos em hemodiálise, com seguimento de 12 meses. Feira de Santana-BA. 2016-2018. (143 observações elegíveis).

	Cálcio	Fósforo	PTH	Fosfatase	Hemoglobina	Ferritina	Albumina
NIC	<b>-0,20</b> ( <b>0,02</b> )	<b>-0,20</b> ( <b>0,02</b> )	-0,13 (0,13)	-0,01 (0,89)	0,14 (0,10)	-0,02 (0,81)	<b>-0,19</b> ( <b>0,03</b> )
PS	-0,10 (0,25)	-0,04 (0,69)	-0,06 (0,52)	-0,03 (0,72)	0,02 (0,82)	-0,07 (0,43)	0,09 (0,31)
Perda dentária	-0,10 (0,91)	<b>-0,32</b> ( <b>&lt;0,01</b> )	-0,16 (0,06)	0,10 (0,23)	0,03 (0,74)	0,04 (0,66)	<b>-0,29</b> ( <b>&lt;0,01</b> )

Correlação de Spearman  
Valor de p entre parêntesis

A Tabela 4 compara a amplitude da variação dos níveis de biomarcadores laboratoriais, entre a linha de base e os 6 meses de seguimento, conforme parâmetros das condições periodontais. O *NIC médio* foi significativamente associado à amplitude de variação nos níveis séricos de PTH (p=0,01) e hemoglobina (p=0,04) no período avaliado. No caso do PTH, a associação foi mantida apenas para o grupo com elevação desse biomarcador e apontou um menor crescimento para aqueles com maior NIC (NIC baixo: Mediana = 217,00; IIQ=309,00 / NIC alto: Mediana=94,40; IIQ=149,20 / p=0,01). Além disso, a *perda dentária* foi significativamente associada à amplitude de variação nos níveis séricos de fósforo (p<0,01). Houve menor variação do fósforo sérico nos indivíduos com maior NIC médio, tanto no grupo

com aumento (Perda dentária baixa: Mediana = 1,25; IIQ=1,22 / Perda dentária alta: Mediana=0,56; IIQ=0,90 /  $p<0,01$ ), quanto no grupo com redução desse biomarcador (Perda dentária baixa: Mediana= -1,00; IIQ=-1,43 / Perda dentária alta: Mediana = -0,40; IIQ=-1,23 /  $p=0,02$ ). As variáveis de exposições *periodontite* e *PS média* não foram significativamente associadas com a magnitude de variação dos biomarcadores laboratoriais estudados.

Tabela 4: Diferença dos níveis de biomarcadores laboratoriais de indivíduos em hemodiálise, entre 0 e 6 meses de seguimento, conforme variáveis de exposição. Feira de Santana-BA. 2016-2018.

Biomarcador	Cálcio		Fósforo		PTH		Fosfatase		Hemoglobina		Ferritina		Albumina	
	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>
Nível de Inserção														
Clínica														
Alto	0,50 (0,65)	0,80	0,64 (1,13)	0,09	81,40 (159,00)	<b>0,01</b>	63,00 (135,75)	0,854	1,10 (1,40)	<b>0,04</b>	98,85 (270,87)	0,45	0,26 (0,31)	0,65
Baixo	0,50 (0,70)		0,95 (1,37)		162,36 (300,33)		68,00 (104,00)		1,60 (1,68)		119,40 (292,05)		0,26 (0,29)	
Perda dentária														
Alta	0,50 (0,70)	0,81	0,49 (0,97)	<b>&lt;0,01</b>	107,00 (163,38)	0,22	64,00 (125,50)	0,72	1,20 (1,30)	0,31	102,70 (259,47)	0,40	0,26 (0,30)	0,59
Baixa	0,60 (0,65)		1,08 (1,31)		126,00 (317,23)		63,00 (127,25)		1,45 (1,60)		112,70 (284,83)		0,25 (0,32)	
Profundidade de Sondagem														
Alta	0,60 (0,70)	0,90	0,85 (1,27)	0,95	104,10 (168,80)	0,10	62,00 (148,50)	0,43	1,20 (1,50)	0,27	103,30 (277,65)	0,60	0,24 (0,30)	0,53
Baixa	0,50 (0,70)		0,70 (1,39)		129,00 (261,50)		82,00 (95,00)		1,40 (1,60)		132,80 (294,40)		0,29 (0,30)	
Periodontite														

Tabela 4: Diferença dos níveis de biomarcadores laboratoriais de indivíduos em hemodiálise, entre 0 e 6 meses de seguimento, conforme variáveis de exposição. Feira de Santana-BA. 2016-2018.

Biomarcador	Cálcio		Fósforo		PTH		Fosfatase		Hemoglobina		Ferritina		Albumina	
	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>	Mediana (IIQ)	<i>p</i>
Sim	0,60 (0,70)	0,84	1,00 (1,29)	0,35	108,00 (160,20)	0,30	60,00 (120,00)	0,53	1,35 (1,77)	0,69	84,00 (242,00)	0,15	0,22 (0,30)	0,21
Não	0,50 (0,70)		0,66 (1,28)		109,60 (265,00)		67,00 (113,050)		1,30 (1,45)		125,70 (313,30)		0,29 (0,27)	

Teste Mann-Whitney

IIQ=Intervalo interquartilico

## DISCUSSÃO

Os resultados aqui apresentados demonstraram associação de marcadores da condição periodontal com biomarcadores laboratoriais de complicação da DRC, tais como DMO (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH), DEP (albumina) e anemia (hemoglobina).

O NIC foi a condição periodontal mais relacionada aos biomarcadores nas análises realizadas, e foi negativamente correlacionado aos níveis séricos médios de cálcio, fósforo e albumina, ao longo de doze meses de seguimento. Dessa forma, o aumento do NIC médio foi acompanhado de uma redução dos níveis sérios desses biomarcadores. Aliado a isso, o grupo de indivíduos com maior NIC apresentou alterações significativas nos níveis de fósforo e fosfatase alcalina, durante os primeiros seis meses de seguimento, com tendência de redução do primeiro e aumento do segundo biomarcador. Similarmente, indivíduos com maior PS também apresentaram um crescimento significativo nos níveis séricos de fosfatase alcalina entre 0 e 6 meses de seguimento.

O NIC também foi associado com a amplitude de variação, entre a linha de base e o sexto mês de seguimento, dos níveis de PTH e hemoglobina. Nesse contexto, verificou-se a tendência de menor variação desses biomarcadores na presença de pior NIC, sobretudo no grupo com aumento de PTH e redução de hemoglobina, no período avaliado.

Ademais, a perda dentária foi utilizada como *proxy* da condição periodontal mais grave, com conseqüente perda do elemento dentário, e, assim como o NIC, demonstrou correlação negativa com os níveis médios de fósforo e albumina, ao longo de doze meses de seguimento. Além disso, o grupo com maior perda dentária foi relacionado com menor variação nos níveis de fósforo entre 0 e 6 meses de seguimento, sobretudo naqueles com tendência de aumento desse biomarcador.

No metabolismo ósseo normal, a mineralização óssea é determinada pela disponibilidade de cálcio e fósforo no organismo. A absorção desses minerais no intestino, e a reabsorção nos túbulos renais, é dependente da vitamina D (calcitriol), que tem sua ação regulada pelo PTH. Por sua vez, o PTH é regulado no organismo pela disponibilidade de cálcio sérico, de forma que a hipocalcemia leva à maior produção de PTH. Assim, o PTH age para restaurar os níveis normais de cálcio sérico através do aumento da reabsorção óssea, aumento da retenção renal e aumento da ativação da vitamina D. De forma contrária, a hipercalcemia inibe a síntese de PTH (BLAINE; CHONCHOL; LEVI, 2014). Além disso, a fosfatase alcalina é uma enzima ligada à membrana de osteoblastos, que atua na formação e mineralização de

osteóides, por degradação enzimática do inibidor da mineralização. Assim a hipofosfatase é relacionada à DMO de baixa remodelação e a hiperfosfatase é relacionada à DMO de alta remodelação (SHETTY et al., 2016).

Em consequência à DRC são desenvolvidos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, relacionados com alterações dos níveis séricos de referência para cálcio (8,5 a 10 mg/dL), fósforo (3,5 a 5,5mm/dL), vitamina D (>30ng/mL), PTH (150 a 600 pg/mL) e fosfatase alcalina (100 a 300U/L) (NKF, 2002; KDIGO, 2013). As anormalidades do metabolismo mineral e ósseo podem contribuir para a complicação e progressão da DRC, visto que podem resultar no desenvolvimento de doença cardiovascular, calcificação vascular e mortalidade (NKF, 2009).

Na investigação de Cholewa, Madziarska e Radwan-Oczko (2018) não foram encontrados diferenças significantes nos níveis de fósforo, cálcio, fosfatase e PTH, entre indivíduos com e sem periodontite. O critério de definição de periodontite adotado, que não incorporou o NIC, pode ter contribuído para os resultados encontrados. Por outro lado, estudo conduzido por Rodrigues et al. (2014) demonstrou resultados convergentes com os que foram aqui apresentados. Estes autores apontaram uma diferença significativa no nível sérico de fósforo entre os grupos de comparação, com maior valor médio observado no grupo sem periodontite. Além disso, após ajuste por potenciais confundidores verificaram uma associação negativa da periodontite com hiperfosfatemia (fósforo>5,5 mg/dL), com chance 79% menor entre os indivíduos com periodontite. Os autores relacionam esses achados com a maior atividade osteoblástica resultante da presença de altos níveis séricos de fosfatos, e consequentemente uma menor perda de osso alveolar. Entretanto, ponderam não se tratar de um resultado positivo, visto que a hiperfosfatemia teria maiores efeitos deletérios ao organismo.

O cenário elucidado no presente estudo, de relação entre parâmetros periodontais e marcadores de DMO, pode ser analisado à luz do metabolismo ósseo acima descrito. Trocas de minerais, como cálcio, fósforo e magnésio, podem acontecer entre o tecido ósseo e o plasma sanguíneo, e embora essa mobilização esteja relacionada à manutenção da homeostase mineral sistêmica, é razoável supor que a perda óssea alveolar, decorrente da periodontite ou perda dentária, pode elevar os níveis séricos de fosfato e cálcio (SHAKER; DEFTOS, 2000). Como resposta adaptativa ao aumento sérico desses minerais, num cenário de excreção renal prejudicada, pode ocorrer um processo de mineralização a partir da mobilização de cálcio e fósforo do plasma, e consequente redução sérica desses minerais. Uma expressão dessa resposta, se encontra no aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina em indivíduos com condição periodontal desfavorável, o que pode refletir maior atividade de remodelação óssea (SHETTY et al., 2016). Ainda nesse contexto, as células vasculares sofrem diferenciação

osteoblástica e expressam várias proteínas associadas aos ossos, como a fosfatase alcalina, o que pode levar à mineralização do endotélio, enrijecimento arterial e calcificação vascular, contribuindo para a doença cardiovascular e mortalidade na DRC (TALIERCIO et al., 2013). Ademais, considerando que o PTH tem seus níveis elevados em cenários de hipocalcemia (BLAINE; CHONCHOL; LEVI, 2014), o aumento menor do PTH em indivíduos com pior NIC, pode reforçar a ideia de que a redução de cálcio e fósforo verificada nesse grupo foi secundária a um aumento prévio.

Outro importante achado aqui apresentado, diz respeito à correlação negativa do NIC e perda dentária com os níveis séricos médios de albumina. A albumina sérica é um marcador de nutrição e inflamação e prediz mortalidade (SRIDHAR; JOSYULA; 2013). A hipoalbuminemia é definida por uma albumina sérica <3,5g/dL, e é comumente observada em idosos e indivíduos com DEP ou doenças crônicas em estágio avançado. Não é completamente claro se os efeitos deletérios da hipolalbuminemia se devem à DEP relacionada ou à alteração em si desse marcador. Baixos níveis séricos de albumina são fatores de risco para morbidade/mortalidade, maior tempo de internação e maior probabilidade de readmissão após a alta hospitalar (GATTA; VERARDO; BOLOGNESI, 2012; JELLINGE et al., 2014).

A explicação para os baixos níveis de albumina sérica durante a inflamação pode ser relacionado ao efeito de produtos monocíticos. Nesse contexto, a albumina representa uma fonte de aminoácidos necessários à proliferação celular inflamatória, disponibilizados a partir da quebra dessa proteína. Além disso, através do aumento da permeabilidade vascular, consequente ao processo inflamatório, eleva-se a perda transcipilar da albumina, o que contribui para a hipoalbuminemia (GATTA; VERARDO; BOLOGNESI, 2012; SOETERS; WOLFE; SHENKIN, 2018). A hipoalbuminemia muitas vezes é erroneamente considerada um indicador de ingestão nutricional inadequada. Em condições estressantes, como hipertensão, síndrome nefrótica, entre outros, a meia-vida da albumina se torna mais curta, em parte devido à degradação acelerada. Isso contribui para a redução na massa total de albumina corporal, a menos que compensada pelo aumento da síntese. As taxas de síntese no plasma mostraram ser relacionadas ao suporte nutricional em indivíduos saudáveis (SOETERS; WOLFE; SHENKIN, 2018).

A periodontite é uma doença de natureza inflamatória, que produz destruição óssea periodontal, traduzida através do NIC, de forma que quanto mais grave a inflamação, maior o NIC observado. O potencial da periodontite em induzir um estado inflamatório sistêmico crônico de baixa intensidade é relacionado a três mecanismos: 1. Disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios locais; 2. Disseminação sistêmica de produtos bacterianos de

patógenos periodontais; e 3. Translocação de periodontopatógenos para outros órgãos e tecidos (CHAMBRONE, et al. 2013). Independente da via, a promoção de uma resposta inflamatória sistêmica pode explicar a relação negativa entre NIC e albumina sérica. Ademais, o estresse produzido pela DRC aliado à perda dentária (usada nesse estudo como *proxy* da periodontite grave) pode resultar num balanço negativo entre a degradação da albumina e sua síntese. Esse balanço negativo é explicado pelo fato de que a DRC pode acelerar a degradação de albumina, ante ao estresse produzido no organismo e, além disso, a perda dentária pode afetar a alimentação e nutrição, e conseqüentemente reduzir a síntese dessa proteína. Isso pode ajudar a explicar a correlação negativa entre perda dentária e albumina observada nesse estudo.

Pesquisas prévias também encontraram associação entre a periodontite e albumina sérica (CHEN et al. 2006; CENGIZ et al., 2007; KSHIRSAGAR et al., 2007B; RODRIGUES et al., 2014; AUSAVARUNGNIRUN et al., 2016; CHOLEWA; MADZIARSKA; RADWAN-OCZKO, 2018), na mesma direção observada nos resultados do presente estudo. Embora tais pesquisas tenham sido executadas com desenho transversal, utilizaram pontos de corte de normalidade da albumina sérica para a análise. Assim as associações elucidadas apontaram o efeito da periodontite sobre a redução da albumina abaixo dos níveis de normalidade utilizados, que variaram entre 3,0g/dL (CENGIZ et al., 2007) e 3,8 g/dL (AUSAVARUNGNIRUN et al., 2016).

Os marcadores periodontais mais relacionados à cronicidade da periodontite, NIC e perda dentária, foram mais sensíveis em demonstrar o efeito da condição periodontal sobre as complicações da DRC. Evidências apontam que um estado inflamatório crônico de baixa intensidade tem se mostrado um fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis, como a síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica, DM tipo 2 e doença cardiovascular. Ainda há lacunas sobre os mecanismos causais e grau de exposição necessário ao dano do processo inflamatório crônico sobre o organismo (LIU et al., 2014; MINIHANE et al., 2015; CASTRO; MACEDO-DE LA CONCHA; PANTOJA-MELÉNDEZ, 2017), mas essa ideia contribui na compreensão do cenário sugerido pelos resultados apresentados nesse estudo, de um efeito crônico da periodontite, ao longo do curso de vida, expresso por um marcadores que refletem a perda óssea acumulada.

Os resultados desse estudo devem ser interpretados com cautela, devido às limitações inerentes a ele. Em primeiro lugar, a periodontite é uma doença crônica, e seu início é difícil de ser precisado, da mesma forma que o tempo de exposição de cada indivíduo. Além disso, a própria natureza dinâmica da doença, que inclui momentos de progressão e remissão, pode dificultar a mensuração do seu impacto. O marcador NIC é mais descritivo da natureza crônica

do periodontite, e não reflete exatamente a perda óssea atual ou atividade da doença. Em segundo lugar, as alterações de biomarcadores laboratoriais fazem parte da dinâmica da DRC, dado a supressão das funções renais, e por serem alvo de monitoramento contínuo pelo serviço de saúde, terapêuticas corretivas interferem no curso dessas alterações laboratoriais. Assim, o efeito da condição periodontal sobre eles pode ter sido subestimado.

Em terceiro lugar, o seguimento aqui realizado foi relativamente curto, e pode não ter possibilitado avaliar impactos que demandem maior tempo de exposição ao estresse sistêmico causado pela periodontite. Somado a isso, os dados faltosos nos prontuários podem ter limitado o poder estatístico de algumas associações testadas, bem como as perdas de seguimento, sobretudo para as análises que utilizaram como desfecho a média dos valores de biomarcadores ao longo do seguimento. Em quarto lugar, nossa análise não considerou o efeito da condição periodontal sobre os biomarcadores, sob a ótica dos intervalos de referência para a normalidade. Assim, os efeitos medidos podem não necessariamente expressar condições fora de tais intervalos, mas contribuem para ilustrar as tendências dessas relações. Adicionalmente, marcadores laboratoriais, mais específicos dos desfechos avaliados, não estiveram disponíveis para a análise, como a fosfatase alcalina óssea (CHEN; LI; WANG, 2018), o que imprimiria maior precisão às informações aqui descritas. Em quinto lugar, nossa análise não avaliou a existência de confundimento, por efeito de covariáveis, como o uso de terapias corretivas para as anormalidades laboratoriais identificadas pelo serviço de saúde. Por último, em sexto lugar, nossa amostra foi relativamente pequena e com seleção de indivíduos por conveniência, e isso pode ter influenciado o poder do estudo em testar algumas associações investigadas, bem como a representatividade da amostra em relação à população de referência. A amostragem de conveniência foi uma opção útil em virtude da baixa adesão ao exame bucal, já que este não foi realizado concomitantemente à hemodiálise, o que dificultou o comparecimento de muitos indivíduos, sobretudo por residir em outras cidades.

Apesar das limitações, pontos fortes desse estudo também devem ser destacados. Isso inclui o exame bucal de boca completa, com avaliação de seis sítios por dente, que busca reduzir a subestimação da periodontite e seus marcadores, por esta se tratar de uma doença sítio-específica (VETTORE; BASSANI; LUNARDELLI, 2013). Além disso, o critério para definição da periodontite aqui adotado é considerado robusto por combinar medidas de PS, NIC e sangramento gengival, e em sua validação apresentou alta sensibilidade e especificidade (GOMES-FILHO et al., 2007). Destaca-se também que a realização de reexame bucal na metade do seguimento, trouxe informações úteis sobre a mudança do *status* de exposição dos indivíduos ao longo do estudo.

Ainda como ponto forte do estudo, destaca-se o desenho inovador, com seguimento mensal de resultados de exames laboratoriais, o que permitiu acompanhar ao longo desse tempo as variações ocorridas nos biomarcadores utilizados. Aliado a isso, essa variação pode ser incorporada à análise, com a criação de variáveis que expressavam os valores médios dos biomarcadores laboratoriais ao longo do seguimento. Ademais, ao utilizar registros médicos seguros, para obtenção dos resultados dos exames laboratoriais, a qualidade da informação foi assegurada. Por fim, essa pesquisa contribui para o fortalecimento da plausibilidade biológica sobre a associação da periodontite com complicações, e conseqüentemente a progressão, da DRC.

## CONCLUSÃO

A partir do exposto, conclui-se que houve associação estatisticamente significativa entre marcadores da condição periodontal e biomarcadores laboratoriais de monitoramento de complicações da DRC, especificamente a DMO e DEP, em indivíduos sob hemodiálise. Novos estudos, com abordagem confirmatória e natureza longitudinal, podem explorar melhor a natureza dessas associações, e assim contribuir para o fortalecimento desse campo. Por fim, os achados da presente pesquisa reforçam a importância de incluir o cuidado em saúde bucal na atenção ao indivíduo com DRC, de forma a melhorar o prognóstico desses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **International Dental Journal**, v. 25, n. 4, p. 229-235, 1975.
- ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M.. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 2, p. 122-129, 2018.
- ARMITAGE, G. C.; ROBERTSON, P. B. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. **The Journal of the American Dental Association**, v. 140, p. 36S-43S, 2009.
- AUSAVARUNGNIRUN, R. et al. Association of dental and periodontal disease with chronic kidney disease in patients of a single, tertiary care centre in Thailand. **BMJ Open**, v. 6, n. 7, p. e011836, 2016.
- BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 7, p. 1257-1272, 2015.

CARRANZA, F. A. et al. **Periodontia Clínica**. 10<sup>a</sup> ed. Editora Elsevier: Rio de Janeiro, 2007.

CASTRO, A. M.; MACEDO-DE LA CONCHA, L. E.; PANTOJA-MELÉNDEZ, C. A. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. **Revista Médica del Hospital General de México**, v. 80, n. 2, p. 101-105, 2017.

CENGIZ, M. I. et al. Does periodontal disease reflect atherosclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients?. **Journal of Periodontology**, v. 78, n. 10, p. 1926-1934, 2007.

CHAMBRONE, L. et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, n. 5, p. 443-456, 2013.

CHEN, H.; LI, J.; WANG, Q. Associations between bone-alkaline phosphatase and bone mineral density in adults with and without diabetes. **Medicine**, v. 97, n. 17, 2018.

CHEN, L. P. et al. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients?. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 47, n. 5, p. 815-822, 2006.

CHEN, L. P. et al. Periodontal disease is associated with metabolic syndrome in hemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 12, p. 4068-4073, 2011.

CHOLEWA, M.; MADZIARSKA, K.; RADWAN-OCZKO, M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. **Journal of Applied Oral Science**, v. 26, 2018.

DESCHAMPS-LENHARDT, S. et al. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, 2018.

GATTA, A.; VERARDO, A.; BOLOGNESI, M. Hypoalbuminemia. **Internal and Emergency Medicine**, v. 7, suppl. 3, p. 193-199, 2012.

GOMES-FILHO, Isaac S. et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 34, n. 11, p. 957-963, 2007.

HILL, N. R. et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 11, n. 7, p. e0158765, 2016.

IOANNIDOU, E.; SWEDE, H.; DONGARI-BAGTZOGLU, A. Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. **Journal of Dental Research**, v. 90, n. 12, p. 1411-1415, 2011.

JELLINGE, M. E. et al. Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients: a prospective, observational, cohort study. **PloS One**, v. 9, n. 8, p. e105983, 2014.

JHA, V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-272, 2013.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). CKD Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 3, supl 1, p. 1-150, 2013.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). CKD-MBD WORK GROUP. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **Kidney International Supplement**, n. 113, p. S1, 2009.

KLINE, G.; SADRZADEH, H. Bone metabolism. In: \_\_\_\_\_. **Endocrine Biomarkers. Clinicians and Clinical Chemists in Partnership**. Cambridge: Elsevier, 2017. p. 41-93.

KSHIRSAGAR, A. V. et al. Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 2, p. 239-244, 2007.

LIU, L. et al. Roles of chronic low-grade inflammation in the development of ectopic fat deposition. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, 2014.

MARIOTTI, A.; HEFTI, A. F. Defining periodontal health. In: **BMC Oral Health**. BioMed Central, 2015. p. S6.

MINIHANE, A. M. et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 7, p. 999-1012, 2015.

NAGPAL, R.; YAMASHIRO, Y.; IZUMI, Y. The two-way association of periodontal infection with systemic disorders: an overview. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, 2015.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF). K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 2, supl. 1, p. S1-S266, 2002.

RODRIGUES, V. P. et al. Periodontal status and serum biomarkers levels in haemodialysis patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 41, n. 9, p. 862-868, 2014.

RUOKONEN, H. et al. Oral health and mortality in patients with chronic kidney disease. **Journal of Periodontology**, v. 88, n. 1, p. 26-33, 2017.

SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017.

SHAHI, M.; PEYMANI, A.; SAHMANI, M. Regulation of bone metabolism. **Reports of Biochemistry and Molecular Biology**, v. 5, n. 2, p. 73-82, 2017.

SHAKER, J. L.; DEFTOS, L. Calcium and Phosphate Homeostasis. In: DE GROOT, L. J. et al. **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDText.com, 2000.

SHETTY, S. et al. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 6, p. 846, 2016.

SOETERS, P. B.; WOLFE, R. R.; SHENKIN, A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, 2018.

SRIDHAR, N. R.; JOSYULA, S. Hypoalbuminemia in hemodialyzed end stage renal disease patients: risk factors and relationships-a 2 year single center study. **BMC Nephrology**, v. 14, n. 1, p. 242, 2013.

TALIERCIO, J. J. et al. Prognostic importance of serum alkaline phosphatase in CKD stages 3-4 in a clinical population. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 62, n. 4, p. 703-710, 2013.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Periodontology**, v. 89, p. S159-S172, 2018.

VETTORE, M. V.; BASSANI, D.; LUNARDELLI, A. N. Condições periodontais. In: Antunes JLF, Peres MA. **Epidemiologia da Saúde Bucal**. 2ª ed. São Paulo: Santos, 2013. p. 97-120.

ZHANG, J. et al. Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 269, 2017.

### 2.3 ARTIGO 3 - Estudo prospectivo da relação da condição periodontal com o óbito na doença renal crônica avançada

#### Prospective study of the relationship of periodontal disease with death in advanced chronic kidney disease

##### RESUMO

**Introdução:** Fatores relacionados à terapia renal substitutiva, idade, tabagismo e comorbidades são relacionados à maior mortalidade de indivíduos com doença renal crônica. Devido à repercussão sistêmica, a periodontite tem sido investigada quanto à associação com a progressão e complicação desta doença. **Objetivo:** estimar o efeito da condição periodontal na sobrevida e no risco de óbito de indivíduos com DRC em hemodiálise. **Método:** Estudo de coorte prospectiva de prognóstico, realizado com 217 indivíduos em hemodiálise. Dados foram coletados através de questionário, exame bucal e registros médicos. O seguimento dos indivíduos foi realizado entre agosto de 2016 e dezembro de 2018. A análise de sobrevivência e o modelo de regressão de Cox foram utilizados para testar a associação de marcadores periodontais com o óbito. **Resultados:** A incidência de óbito foi 25,3%. A análise de sobrevida mostrou que indivíduos com grande perda dentária ( $p=0,03$ ) e altos níveis de NIC ( $p<0,01$ ) tiveram menor sobrevida que seus respectivos grupos de comparação. Indivíduos com maior perda dentária tiveram um risco 85% maior de evoluir para o óbito ( $HR=1,84$ ;  $IC_{95\%}: 1,07-3,16$  /  $HR_{ajustado}=1,00$ ;  $IC_{95\%}: 0,55-1,83$ ), embora esse achado não tenha se sustentado na análise ajustada. Similarmente, o maior nível de NIC também aumentou o risco de óbito em mais de duas vezes ( $HR= 2,88$ ;  $IC_{95\%}: 1,55-5,36$  /  $HR_{ajustado}= 2,28$ ;  $IC_{95\%}: 1,12-4,62$ ). A periodontite não foi associada à sobrevida e risco de óbito. **Conclusão:** Os maiores níveis de NIC e a maior perda dentária foram associadas à menor sobrevida e maior risco de óbito, mas os resultados perderam significância após ajuste por confundidores.

Palavras-chave: Periodontite. Insuficiência Renal Crônica. Mortalidade.

##### ABSTRACT

**Introduction:** Factors related to renal replacement therapy, age, smoking and comorbidities are related to the higher mortality of individuals with chronic kidney disease. Due to the systemic

repercussion, periodontitis has been investigated as to the association with the progression and complication of this disease. Objective: to estimate the effect of periodontal condition on survival and risk of death in individuals with CKD on hemodialysis. Method: Prospective cohort study of prognosis, performed with 217 subjects on hemodialysis. Data were collected through questionnaire, oral examination and medical records. Follow-up of the individuals was performed between August 2016 and December 2018. Survival analysis and the Cox regression model were used to test the association of periodontal markers with death. Results: The incidence of death was 25.3%. Survival analysis showed that individuals with high dental loss ( $p = 0.03$ ) and high levels of CAL ( $p < 0.01$ ) had lower survival than their respective comparison groups. Individuals with higher tooth loss had an 85% higher risk of developing death ( $HR = 1.84$ ,  $CI_{95\%}: 1.07-3.16$  /  $HR_{adjusted} = 1.00$ ,  $CI_{95\%}: 0.55-1.83$ ), although this finding was not supported by the adjusted analysis. Similarly, the higher level of CAL also increased the risk of death by more than two times ( $HR = 2.88$ ;  $CI_{95\%}: 1.55-5.36$  /  $HR_{adjusted} = 2.28$ ;  $CI_{95\%}: 1.12-4, 62$ ). Periodontitis was not associated with survival and risk of death. Conclusion: Higher levels of CAL and greater tooth loss were associated with lower survival and higher risk of death, but the results lost significance after adjusting for confounders.

**Keywords:** Periodontitis. Chronic Renal Insufficiency. Mortality.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) tem assumido expressividade como problema de saúde pública mundial, num cenário de transição epidemiológica marcado pelo advento de doenças crônicas não transmissíveis, ainda que com especificidades regionais (JHA et al., 2013). De perfil insidioso, a DRC é caracterizada pela perda gradual e irreversível das funções renais, com impactos no funcionamento de órgãos e sistemas vitais. Nesse contexto, o manejo clínico da DRC é, sobretudo, voltado a retardar a progressão da doença para os estágios mais avançados, quando o tratamento dialítico ou transplante renal se tornam imperativos. Ademais, a ausência de manejo correto e eficaz do indivíduo com DRC pode culminar no óbito (NKF, 2002).

Embora seja necessário consolidar o conhecimento sobre a distribuição dos casos e organizar a rede de cuidados em saúde para enfrentamento da DRC, informações epidemiológicas precisas sobre sua ocorrência são relativamente escassas e geralmente centradas nos estágios avançados da doença. Estima-se que 8 a 16% no mundo da população mundial seja atingida pela DRC (JHA, 2013), com as maiores incidências de indivíduos em

terapia renal substitutiva registradas em Taiwan, na região de Jalisco no México, e nos Estados Unidos (respectivamente 458, 421 e 363 por milhão de pessoas (pmp)) (SARAN et al., 2016).

No Brasil, registra-se uma tendência crescente no número de indivíduos em tratamento dialítico que era de 42.695 indivíduos, em 2000, e passou a ser 122.825 indivíduos, em 2016. A prevalência estimada de indivíduos em diálise foi de 596 pmp, com resultados díspares entre as regiões brasileiras, pois à medida que o Sudeste, Centro-oeste e Sul demonstraram as maiores prevalências (respectivamente 700, 617 e 614 pmp), as regiões Nordeste e Norte sustentaram as menores (respectivamente 484 e 344 pmp). Apesar disso, as menores prevalências demonstradas nessas regiões podem não necessariamente refletir a menor ocorrência de casos, visto que as estatísticas produzidas atualmente são relacionadas ao acesso a serviço de saúde especializado, o que pode resultar em subnotificação. Além disso, o Norte e o Nordeste apresentam baixo percentual de adesão das unidades de diálise ao Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica (SESSO et al., 2017).

Evidências prévias de um estudo de base populacional na Suécia apontam que, comparado com a população geral, a taxa de mortalidade geral foi 3,6 maior para DRC, 5,6 maior para transplantados, 9,2 maior para aqueles em diálise peritoneal e 12,6 maior para indivíduos em hemodiálise. Para todos os grupos, houve elevada contribuição da mortalidade por doença cardiovascular no risco de óbito, com maior destaque para os indivíduos com DRC e em diálise peritoneal (NEOVIUS et al., 2014). Em 2016, foi estimado um total de 22.337 óbitos de indivíduos com DRC, o que corresponde a frequência de 18,2% ao ano (SESSO et al., 2017). Acredita-se que esses dados ainda subestimem a real situação brasileira, tendo em vista que se baseiam em informações fornecidas por apenas 41% das unidades de diálise do país.

A DRC possui uma complexa teia causal, compreendida a partir de quatro conjuntos de fatores: fatores de susceptibilidade, fatores de iniciação, fatores de progressão e fatores de doença avançada. Os fatores relacionados à doença avançada atuam no sentido de elevar a morbidade e a mortalidade no estágio final da DRC, dentre os quais destacam-se o retardo no início da TRS, a baixa dose de diálise, acesso vascular temporário, anemia e hipoalbuminemia (NKF, 2002). Evidência prévia aponta que o risco de morrer, de indivíduos com DRC, é relacionado principalmente a marcadores como idade, indicadores de doença cardiovascular e tabagismo (LANDRAY et al., 2010). Ademais, a maioria das comorbidades ou complicações atribuídas à DRC são relacionadas à maior velocidade de progressão da doença, redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos e aumento na mortalidade (NKF, 2002; KDIGO, 2013).

Nesse cenário, devido à repercussão sistêmica produzida, a periodontite tem sido investigada quanto ao potencial de associação com a ocorrência da DRC, bem como com sua progressão e complicação, embora as evidências ainda sejam pouco robustas (RUOKONEN et al., 2017; AUSAVARUNGNIRUN et al., 2016). A periodontite é considerada uma doença oral de natureza imunoinflamatória, desencadeada frente à presença de bactérias periodontopatogênicas, que ativam os mecanismos de defesa do organismo, e com progressão permeada por fatores moduladores da resposta inflamatória (LINDHE; KARRING; LANG 2010). Sua relação com agravos sistêmicos é explicada através da indução de um processo inflamatório sistêmico crônico de baixa intensidade (CHAMBRONE et al., 2013).

Apesar dessa ser uma linha de investigação crescente, as evidências existentes são escassas, e há diversidade de conclusões dentre os estudos que relacionam a periodontite com o óbito em indivíduos com DRC. Assim, o objetivo do presente artigo foi estimar o efeito da condição periodontal na sobrevida e no risco de óbito de indivíduos com DRC, em tratamento de hemodiálise.

## **MÉTODOS**

### **Desenho, população e recrutamento**

Este é um estudo de coorte prospectiva de cunho prognóstico, com amostra não-probabilística por conveniência, de indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise. Indivíduos assistidos em duas unidades de atenção especializada em DRC, conveniadas ao Sistema Único de Saúde, e localizadas em Feira de Santana, Bahia, Brasil foram convidados a participar do estudo. Inicialmente, a partir dos registros ambulatoriais, foram identificados os indivíduos potencialmente elegíveis ao seguimento, os quais deveriam apresentar diagnóstico de DRC, estar sob o tratamento de hemodiálise e ter idade maior ou igual a 18 anos. Foram excluídos indivíduos na modalidade de hemodiálise em trânsito, gestantes, indivíduos em uso de aparelho ortodôntico, impossibilitados de comunicação oral ou de comparecimento à consulta de exame bucal.

O recrutamento dos indivíduos se deu entre agosto de 2016 e junho de 2018. O contato inicial com os indivíduos foi realizado em visitas às clínicas, durante a sessão de hemodiálise. Na ocasião, os indivíduos foram convidados a participar do estudo e, aqueles que aceitaram foram orientados a comparecer a um consultório odontológico, para a realização do exame bucal, em dia e horário previamente agendado.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana, sob o parecer 1.418.672/2016. Em todas as fases da pesquisa foram respeitados os preceitos estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, prezando pela participação voluntária, privacidade dos participantes e confidencialidade de informações. O consentimento livre e esclarecido precedeu a coleta de dados. De modo adicional, os indivíduos com doenças bucais foram encaminhados para o tratamento odontológico.

### **Avaliação das exposições**

Aplicação de questionário:

Na ocasião do primeiro exame bucal foi aplicado pelos examinadores um questionário estruturado, para obtenção de informações socioeconômico-demográficas, hábitos de vida e condição de saúde, com vistas à construção das covariáveis do estudo.

Exame bucal:

O exame bucal de boca completa foi realizado num consultório odontológico, por dois examinadores previamente treinados e marcou o início do seguimento do indivíduo. Cada indivíduo foi convidado ao exame bucal também após seis meses de entrada no estudo, com vistas a mensurar mudanças no *status* de exposição.

As medidas periodontais foram realizadas com uso de sonda periodontal milimetrada de Willians (HuFriedy®, Chicago, EUA). Avaliaram-se as condições: *Profundidade de sondagem de sulco/bolsa (PS)*: distância, em milímetros, entre a margem gengival e a extensão mais apical de penetração da sonda; *Recessão ou hiperplasia gengival*: distância, em milímetros, entre a margem gengival e a junção cimento-esmalte; *Nível de Inserção Clínica (NIC)*: resultado do somatório da medida de recessão/hiperplasia gengival com a medida de PS; *Índice de Sangramento Gengival (ISG)*: critério de sangramento após a sondagem periodontal. O valor do ISG do indivíduo foi obtido com a soma do número de sítios com sangramento, dividida pelo total de sítios examinados e multiplicado por 100 (AINAMO; BAY, 1975); *Índice de Placa Visível (IPV)*: avaliação da condição de higiene bucal através da presença de biofilme supragengival. O valor do IPV do indivíduo foi obtido com a soma do número de faces com biofilme visível, dividida pelo total de faces examinados e multiplicado por 100 (AINAMO; BAY, 1975).

Com exceção do IPV, que foi medido por face dentária (mesial, lingual, distal e vestibular), todas as condições periodontais foram avaliadas em seis sítios dentários (disto-

vestibular, médio-vestibular, mesio-vestibular, disto-lingual, médio-lingual e mesio-lingual). Na avaliação periodontal, foram excluídos restos radiculares, dentes com alterações significativas da anatomia que dificultassem a localização da junção cimento-esmalte, dentes supranumerários ou aqueles com alterações de posição que não possibilitassem o correto posicionamento da sonda periodontal.

Em adição, a perda dentária foi mensurada como variável *proxy* da condição periodontal. A perda de dentes tem sido proposta como um marcador de doença periodontal, uma vez que a periodontite tem sido apontada como a causa mais comum de perda dentária em indivíduos com mais de 40 anos de idade (ONG, 1998; RUOKONEN et al., 2017). Foram considerados perdidos os dentes completamente ausentes da cavidade oral.

### **Avaliação do desfecho**

Com base nas informações ambulatoriais dos serviços de hemodiálise, foi possível monitorar a ocorrência de óbito dentre os indivíduos em seguimento. O monitoramento do óbito ocorreu desde o início do seguimento (primeiro exame bucal) até dezembro de 2018, com base em relatórios semestrais. Indivíduos que migraram entre os serviços de hemodiálise incluídos no estudo tiveram o seguimento do óbito mantido. Por outro lado, indivíduos que migraram para serviços de hemodiálise em outra cidade, que passaram por transplante renal ou que interromperam a diálise, foram censurados no estudo.

### **Variáveis principais do estudo**

A partir da avaliação das condições periodontais foram construídas as variáveis de exposição principais: *PS média* (somatória da PS de cada sítio, dividido pelo total de sítios avaliados), *NIC médio* (somatória do NIC de cada sítio, dividido pelo total de sítios avaliados) e *periodontite* (4 ou mais dentes, com ao menos 1 sítio com  $PS \geq 04$  mm,  $NIC \geq 03$  mm, e presença de sangramento ao estímulo, reunidos no mesmo sítio (GOMES-FILHO et al., 2007)). A *perda dentária* do indivíduo foi dada pelo somatório de dentes perdidos. As variáveis de exposição foram categorizadas conforme a mediana, para definição do grupo exposto e grupo não exposto. Por fim, a variável de desfecho foi *óbito por todas as causas*, e o tempo entre a entrada do indivíduo no estudo, definido pela data de realização do exame bucal, e a ocorrência de óbito.

### **Covariáveis do estudo**

As covariáveis utilizadas foram obtidas na linha de base do estudo. Estas foram relacionadas às informações socioeconômico-demográficas, hábitos de vida e condição de

saúde. As variáveis socio econômico-demográficas foram obtidas através de questionário, e consistiram em: sexo (masculino; feminino), raça/cor (preta; parda; outras), nível de escolaridade (analfabeto; fundamental incompleto a médio incompleto; médio completo a superior), renda familiar (<1 salário; 1-2 salários; >2 salários) e idade (<50 anos; ≥ 50 anos). Os hábitos de vida foram obtidos através de questionário, e consistiram em: tabagismo (fumante no presente; fumante no passado; não fumante), consumo de bebida alcoólica (consumo no presente; consumo no passado; não consome); nível de atividade física (ativo; não ativo) e frequência de diária higiene oral (até 1 vez; 2 vezes ou mais). Por fim, as condições de saúde foram obtidas através de questionário e validadas no prontuário ambulatorial do indivíduo, e consistiram em: diabetes mellitus (DM) (presente; ausente), hipertensão arterial sistêmica (presente; ausente), doença inflamatória sistêmica (presente; ausente), Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) (CHARLSON et al., 1987) ( $\leq 3$ ;  $> 3$ ), tempo em hemodiálise ( $\leq 16$  meses;  $> 16$  meses) e estado nutricional (conforme Índice de Massa Corporal (IMC) – baixo peso; normal ou marginalmente acima do peso; acima do peso ou obeso). Para o cálculo do IMC foi utilizada a altura mensurada no dia de aplicação do questionário/exame bucal e o peso obtido no prontuário do indivíduo, referente à sessão de diálise que antecedeu esse dia (peso após finalização da sessão de diálise).

### **Procedimentos de análise**

Inicialmente foi realizada a análise bivariada, com descrição das variáveis de exposição principais e covariáveis, conforme estratos do desfecho, de forma a avaliar a comparabilidade entre os grupos. Para tanto, foram utilizados os teste Qui-quadrado de Pearson e teste Exato de Fisher, significantes ao nível de 5%. As variáveis contínuas foram dicotomizadas a partir da mediana.

Adicionalmente, foi avaliada a mudança no *status* de exposição ao longo do seguimento, a partir da comparação das medianas de marcadores periodontais (perda dentária, NIC, PS, ISS e IPV) entre a linha de base e o reexame bucal após 6 meses, através do Teste Wilcoxon pareado, significante ao nível de 5%. Ademais, as medianas de marcadores periodontais foram comparadas conforme ocorrência de óbito, com o Teste Mann-Whitney significante ao nível de 5%.

Mensurou-se a função de sobrevivência a partir do estimador Kaplan-Meier, com apresentação gráfica através das curvas de sobrevivência. O tempo inicial foi considerado o momento de realização do primeiro exame bucal, enquanto o tempo final foi considerado como

a data do óbito (para aqueles que morreram) e a data registrada no serviço de hemodiálise para interrupção do tratamento dialítico (para os indivíduos censurados). Além disso, todos os indivíduos que permaneciam no estudo foram censurados ao final do seguimento (31/12/2018). As curvas de sobrevida estratificadas por categorias das exposições principais e covariáveis ( $p < 0,25$ ) foram comparadas através do Teste Logrank e Teste Wilcoxon, com significância ao nível de 5%.

Através do modelo de regressão de Cox, o efeito das variáveis de exposição principais na sobrevida dos indivíduos foi estimado. Nessa análise, foram produzidas medidas de taxa de risco brutas e ajustadas, e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A seleção de variáveis confundidoras para a modelagem foi subsidiada, a princípio, pelo modelo teórico sobre as associações de interesse. Do ponto de vista estatístico, a decisão sobre a inclusão de covariáveis na modelagem se pautou inicialmente na análise bivariada ( $p \leq 0,25$ ) e na comparação das curvas de sobrevida ( $p < 0,10$ ). Os modelos finais foram definidos a partir da estratégia *stepwise*, com combinação da estratégia *backward* ( $p \leq 0,20$ ) e *forward* ( $p \leq 0,05$ ). Ao final, estes foram avaliados através dos resíduos Schoenfelder, para verificar a suposição de riscos proporcionais, com análise gráfica e Teste de proporcionalidade de risco, significante ao nível de 5%.

Para tabulação dos dados e análise estatística foram utilizados os programas SPSS, na versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), e o STATA versão 10.0.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 217 indivíduos que atenderam aos critérios de elegibilidade. O tempo de seguimento máximo dos participantes foi de 900 dias (aproximadamente 30 meses), encerrando-se em 31 de dezembro de 2018, e a incidência de óbito foi 25,3% (55 indivíduos). A Figura 1 traz o fluxograma de participantes do estudo.

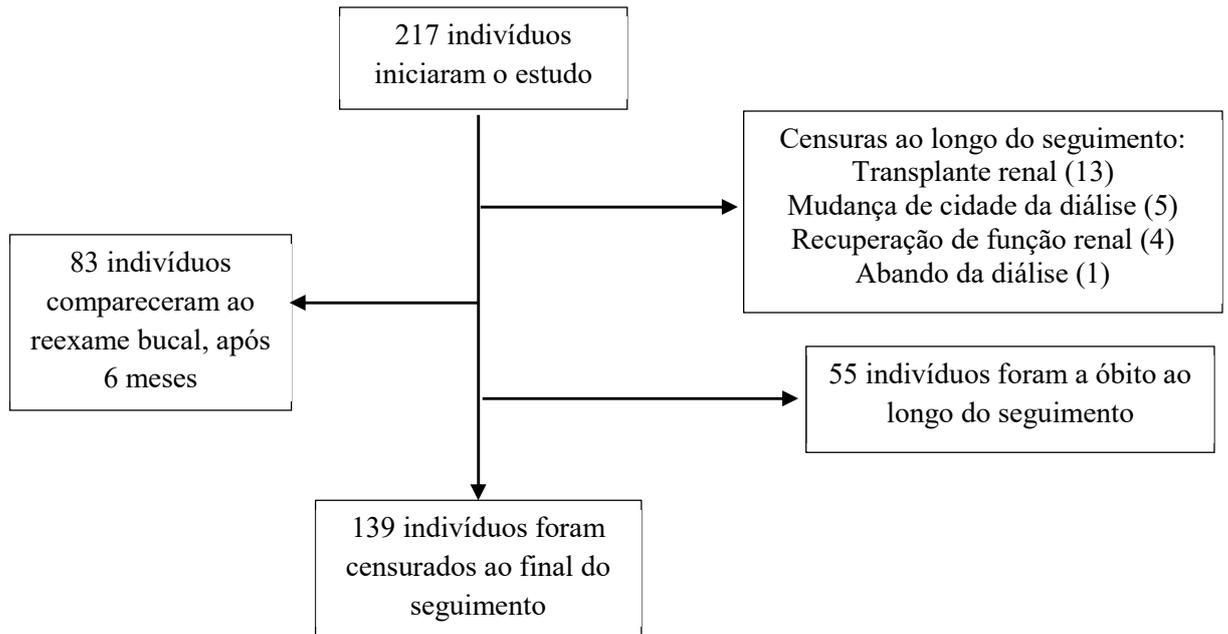


Figura 1: Fluxograma de participantes do estudo

A Tabela 1 sumariza as principais características sociodemográficas, hábitos de vida e condição de saúde da amostra, na linha de base do estudo, conforme a ocorrência de óbito. A prevalência global de periodontite foi de 29,2%. Indivíduos que evoluíram ao óbito diferiram significativamente daqueles que sobreviveram, em relação a idade ( $p < 0,01$ ), consumo de bebida alcoólica ( $p = 0,04$ ), frequência diária de higiene oral ( $p < 0,01$ ), DM ( $p < 0,01$ ), ICC ( $p < 0,01$ ), NIC ( $p < 0,01$ ) e perda dentária ( $p = 0,02$ ).

Tabela 01: Frequência absoluta e relativa de aspectos sociodemográficos, hábitos de vida, condição de saúde e periodontite, conforme ocorrência do óbito, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 2016-2018

Variável	Total (217)		Ocorrência de Óbito				p <sup>1</sup>
	N	%	Sim		Não		
			n	%	n	%	
<b>Sexo</b>							
Feminino	88	40,6	25	45,5	63	38,9	0,39
Masculino	129	59,4	30	54,5	99	61,1	
<b>Idade</b>							
<50 anos	105	48,4	12	21,8	93	57,4	<b>&lt;0,01</b>
≥50 anos	112	51,6	43	78,2	69	42,6	
<b>Raça/cor<sup>2</sup></b>							
Preta	103	47,5	24	43,6	79	48,8	0,73
Parda	85	39,2	24	43,6	61	37,7	
Outras	29	13,3	7	12,8	22	13,5	
<b>Nível de Escolaridade n=216</b>							
Analfabeto	21	9,7	9	16,4	12	7,5	0,15
Fundamental incompleto a médio incompleto	150	69,5	36	65,5	114	70,8	
Médio completo a superior	45	20,8	10	18,1	35	21,7	
<b>Renda familiar n=208</b>							
< 1 salário mínimo	12	5,8	4	7,5	8	5,2	0,81
1-2 salários mínimos	152	73,1	38	71,7	114	73,5	
> 2 salários mínimos	44	21,1	11	20,8	33	21,3	
<b>Tabagismo<sup>3</sup></b>							
Não fumante	122	56,2	27	49,1	95	58,6	0,40
Fumante no passado	81	37,3	23	41,8	58	35,8	
Fumante no presente	14	6,5	5	9,1	9	5,6	
<b>Consumo de bebida alcoólica</b>							
Não consome	52	24,0	15	27,3	37	22,8	<b>0,04</b>
Consumo passado	131	60,3	37	67,3	94	58,0	
Consumo atual	34	15,7	3	5,4	31	19,2	
<b>Nível de atividade física n=211</b>							

Tabela 01: Frequência absoluta e relativa de aspectos sociodemográficos, hábitos de vida, condição de saúde e periodontite, conforme ocorrência do óbito, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 2016-2018

Variável	Total (217)		Ocorrência de Óbito				p <sup>1</sup>
	N	%	Sim		Não		
			n	%	n	%	
Ativo (≥3 dias semanais)	16	7,6	2	3,7	14	8,9	0,37
Não ativo	195	29,4	52	96,3	143	91,1	
Frequência diária de higiene oral							
Até 1 vez	48	22,1	20	36,4	28	17,3	<b>&lt;0,01</b>
≥ 2 vezes	169	77,9	35	63,6	134	82,7	
Estado nutricional n=213							
Baixo peso	54	25,4	18	34,0	36	22,5	0,10
Peso normal ou marginalmente acima do peso	127	59,6	25	47,2	102	63,8	
Acima do peso ou obeso	32	15,0	10	18,9	22	13,8	
Diabetes Mellitus							
Presente	70	32,3	30	54,5	40	24,7	<b>&lt;0,01</b>
Ausente	147	67,7	25	45,5	122	75,3	
Hipertensão arterial							
Presente	196	90,3	50	90,9	146	90,1	0,87
Ausente	21	9,7	5	9,1	16	9,9	
Doença inflamatória <sup>4</sup> n=216							
Presente	28	13,0	9	16,4	19	11,8	0,38
Ausente	188	87,0	46	83,6	142	88,2	
ICC							
≤ 3	121	55,8	18	32,7	103	63,6	<b>&lt;0,01</b>
> 3	96	44,2	37	67,3	59	36,4	
Tempo em hemodiálise							
≤ 16 meses	109	50,2	27	49,1	82	50,6	0,85
> 16 meses	108	49,8	28	50,9	80	49,4	
Periodontite <sup>5</sup> n=216							
Presente	63	29,2	12	22,2	51	31,5	0,27
Ausente	137	63,4	36	66,7	101	62,3	
Edêntulo	16	7,4	6	11,1	10	6,2	

Tabela 01: Frequência absoluta e relativa de aspectos sociodemográficos, hábitos de vida, condição de saúde e periodontite, conforme ocorrência do óbito, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 2016-2018

Variável	Total (217)		Ocorrência de Óbito				p <sup>1</sup>
	N	%	Sim		Não		
			n	%	n	%	
NIC n=202							
≤ 3,18 mm	103	51,0	14	28,6	89	58,2	<b>&lt;0,01</b>
> 3,18 mm	99	49,0	35	71,4	64	41,8	
Perda dentária							
≤ 10 dentes	116	53,5	22	40,0	94	58,0	<b>0,02</b>
> 10 dentes	101	46,5	33	60,0	68	42,0	
PS n=202							
≤ 2,35 mm	104	21,5	21	42,9	83	54,2	0,17
> 2,35 mm	98	48,5	28	57,1	70	45,8	

<sup>1</sup>Qui-quadrado do Pearson ou Teste Exato de Fisher,

<sup>2</sup>De acordo com a definição do IBGE, A categoria “outras” incluiu raça/cor branca, amarela e indígena,

<sup>3</sup>Considerou-se fumante os indivíduos que fumaram nos últimos doze meses,

<sup>4</sup>Inclui doenças inflamatória infecciosa, autoimune, alérgica e aterosclerose,

<sup>5</sup>A categoria *edêntulos* incluiu dois indivíduos com menos de 4 dentes (excluídos da classificação de periodontite)

As variáveis *idade*, *ICC*, *tempo de diálise*, *NIC* e *PS* foram categorizadas conforme a mediana,

Variações do tamanho amostral se deram por não resposta ou prontuário incompleto

A Tabela 2 apresenta as comparações de marcadores periodontais entre a linha de base e o reexame bucal aos 6 meses, bem como conforme a ocorrência de óbito. Um total de 83 indivíduos compareceu ao reexame bucal, o que corresponde 41,29% da amostra, excluídos os edêntulos que não foram chamados ao reexame. As médias de dentes perdidos, NIC, ISG e IPV não diferiam significativamente ao longo do seguimento, entretanto, observou-se uma redução na média de PS ( $p < 0,01$ ). Ademais, indivíduos que evoluíram para o óbito apresentaram maior média de dentes perdidos ( $p < 0,01$ ), NIC ( $p < 0,01$ ) e IP ( $p = 0,01$ ) quando comparado àqueles que permaneceram vivos ao final do seguimento, mas não difeririam significativamente quanto a PS e ISS.

Tabela 02: Mediana e intervalo interquartil de marcadores da condição periodontal, ao longo do seguimento e conforme a ocorrência de óbito, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 201-2018.

	Total (n=83; 41,29%)			Óbito		p**
	Linha de base	Após 6 meses	p*	Sim	Não	
Perda dentária	10,00 (15,00)	9,00 (12,00)	0,21	15,00 (14,00)	8 (14,25)	<b>&lt;0,01</b>
NIC médio	3,18 (1,98)	3,16 (1,49)	0,12	3,74 (2,42)	2,93 (1,83)	<b>&lt;0,01</b>
PS médio	2,35 (0,58)	2,17 (0,48)	<b>&lt;0,01</b>	2,45 (0,55)	2,32 (0,56)	0,10
ISG	39,74 (41,47)	28,67 (37,5)	0,13	42,94 (56,95)	39,09 (39,36)	0,53
IPV	85,00 (41,00)	73,52 (47,81)	0,67	95,43 (29,66)	79,17 (44,34)	<b>0,01</b>

\*Teste de Wilcoxon pareado \*\*Teste Mann Whitney

A análise de sobrevida por indicadores da condição periodontal e periodontite é apresentada na Figura 1. As curvas de sobrevivência mostraram que indivíduos com grande perda dentária ( $p=0,03$ ) e altos níveis de NIC ( $p<0,01$ ) tiveram menor sobrevida que seus respectivos grupos de comparação. Por outro lado, não foram verificadas diferenças significativas na sobrevida, quando consideradas PS e presença de periodontite. Nessa análise, indivíduos edêntulos foram considerados com periodontite.

Na modelagem de regressão de Cox univariada, indivíduos com maior perda dentária

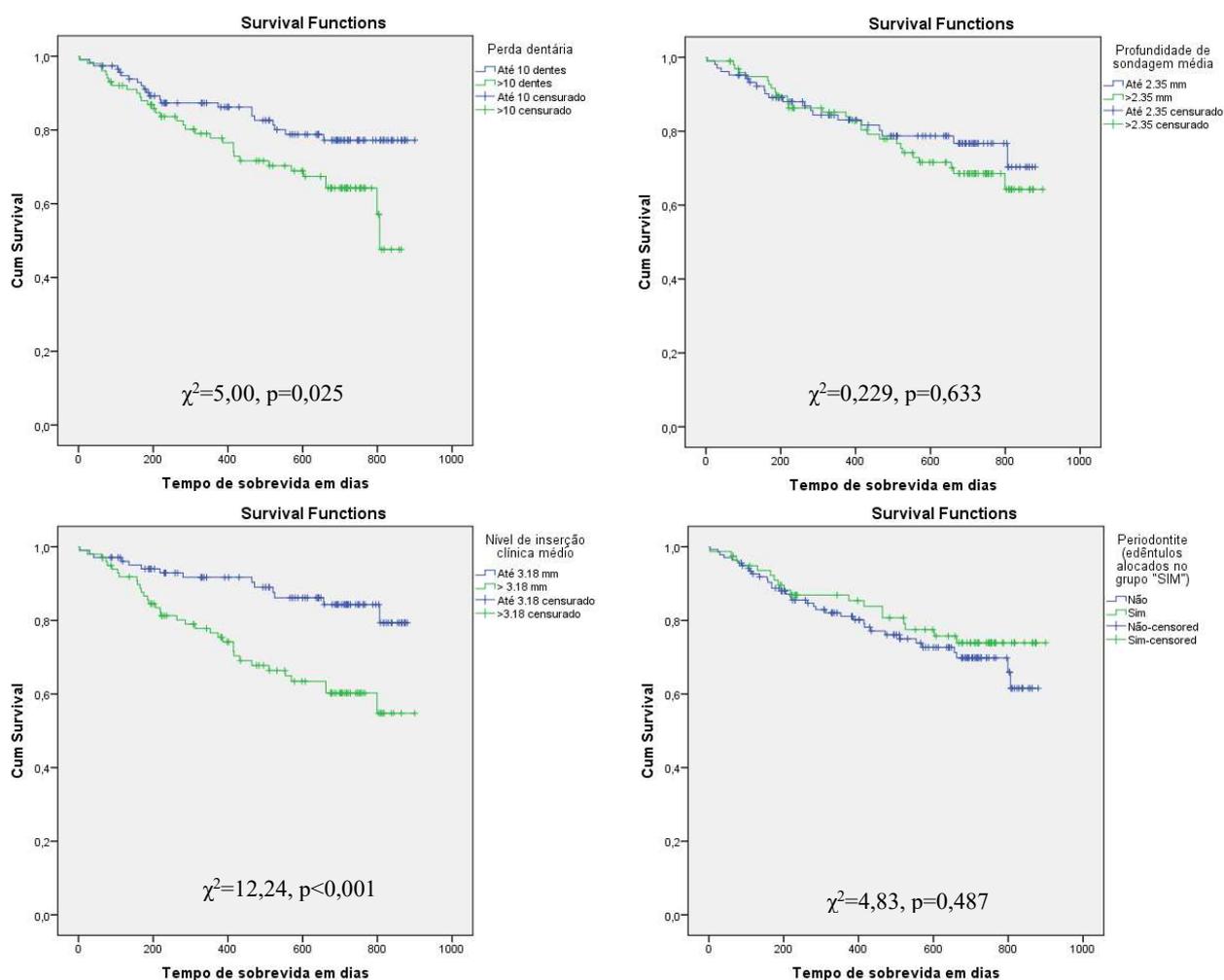


Figura 1: Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, conforme as variáveis *perda dentária*, *PS*, *NIC* e *periodontite*. A comparação das curvas foi realizada através do teste Log-rank, para *perda dentária* e *NIC*, e através do teste Wilcoxon, para *PS* e *periodontite*.

tiveram um risco 85% maior de evoluir para o óbito ( $HR=1,84$ ;  $IC_{95\%}$ : 1,07-3,16). Similarmente, o maior nível de NIC também aumentou o risco de óbito em quase três vezes ( $HR= 2,88$ ;  $IC_{95\%}$ : 1,55-5,36). Por outro lado, as variáveis *PS média* e *periodontite* não alteraram o risco de mortalidade significativamente. Entretanto, após ajustes dos modelos pelas variáveis *idade*, *frequência de higiene oral*, *nível de escolaridade*, *tabagismo* e *diabetes*, houve

perda da significância estatística do efeito do NIC (HR=1,71; IC<sub>95%</sub>: 0,81-3,62) sobre o risco de óbito, enquanto a perda dentária (HR=1.00; IC<sub>95%</sub>: 0,55-1,83) não apresentou associação. Diante disso, diagnósticos adicionais foram realizados, e sugeriram a existência de multicolinearidade para a variável *idade* no modelo onde o preditor principal foi a variável *NIC médio* (VIF=4,19; Tolerância (1/VIF)=0,24). Assim, após remoção da variável *idade* do modelo, o NIC médio voltou a apresentar efeito sobre o risco de óbito, com elevação do mesmo em pouco mais de duas vezes (HR= 2,28; IC<sub>95%</sub>: 1,12-4,62) (Tabela 3).

Tabela 3: Taxas de incidência de óbito brutas e ajustadas e intervalos de confiança da modelagem de regressão de Cox, conforme descritores periodontais, de indivíduos em hemodiálise. Feira de Santana-BA. 2016-2018.

Exposição principal	Análise bruta HR (IC95%)	Análise ajustada HR (IC95%)
Modelo 1	<b>1,84 (1,07-3,16)</b>	1,00 (0,55-1,83) <sup>1</sup>
Modelo 2	<b>2,88 (1,55-5,36)</b>	1,71 (0,81-3,62) <sup>2</sup>
Modelo 3	-	<b>2,28 (1,12-4,62)</b> <sup>3</sup>
Modelo 4	1,25 (0,71-2,20)	1,10 (0,61-1,99) <sup>4</sup>
Modelo 5	0,78 (0,44-1,38)	0,78 (0,44-1,39) <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Incluiu perda dentária, idade, frequência de higiene oral, escolaridade, tabagismo e diabetes.

<sup>2</sup>Incluiu NIC médio, idade, frequência de higiene oral, escolaridade, tabagismo e diabetes. Indivíduos edêntulos foram excluídos.

<sup>3</sup>Modelo 2 sem a variável idade

<sup>4</sup>Incluiu PS média, idade, frequência de higiene oral, escolaridade, tabagismo e diabetes. Indivíduos edêntulos foram excluídos

<sup>5</sup>Incluiu periodontite, idade, frequência de higiene oral, escolaridade, tabagismo e diabetes. Indivíduos edêntulos foram considerados com periodontite.

A suposição de riscos proporcionais associada ao modelo de Cox foi considerada adequada para todos os modelos testados, quer através da análise gráfica dos resíduos Schoenfeld *versus* o tempo, quer através do teste de proporcionalidade de risco para as variáveis individuais e no teste global para os modelos (Modelo 1: p=0,76; Modelo 2: p=0,58; Modelo 3: p=0,69; Modelo 4: p=0,56; Modelo 5: p=0,77).

## DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo apontaram um efeito do NIC na sobrevida e no risco de óbito de indivíduos em hemodiálise. Houve menor sobrevida e um risco mais de duas vezes maior de evolução ao óbito, dos indivíduos que apresentaram maior NIC médio, após o ajuste por *frequência de higiene oral, nível de escolaridade, tabagismo e diabetes*. Adicionalmente, nesse estudo não se verificou um efeito estatisticamente significativo da periodontite sobre o óbito desses indivíduos, e na decomposição da análise pelos marcadores periodontais que

compõem o critério utilizado para definição da periodontite, o marcador PS também não foi associado com o risco de óbito.

Conforme mencionado nos resultados, a variável idade teve impacto na associação do NIC com o óbito, o que culminou na perda de significância estatística. Desde a análise bivariada, verificou-se uma associação da idade com o risco de óbito, explicada por evidências prévias (MA; ZHAO, 2017). Além disso, em nossa amostra de estudo, houve uma forte correlação entre idade e NIC, o que também é reforçado pela literatura (RAPHAEL, 2017), de forma que os maiores valores de NIC se concentraram em indivíduos mais velhos e os menores valores de NIC se concentraram em indivíduos mais jovens. A multicolinearidade verificada na análise pode contribuir para imprecisão das estimativas dos coeficientes de regressão, impactar em testes de hipóteses ou intervalos de confiança, e contribuir para instabilidade computacional (BELSLEY; KUH; WELSH, 2005). Assim, estudos futuros devem abordar metodologicamente essas variáveis, para garantir a comparabilidade entre os grupos de estudo, tamanho amostral adequado para eles, e obter melhor *performance* na descrição da relação entre NIC e óbito.

A variável perda dentária foi utilizada como *proxy* da condição periodontal, e demonstrou que indivíduos em hemodiálise com maior perda dentária, tiveram menor sobrevida e um risco 84% maior de óbito. Apesar deste efeito ter sido verificado na análise bruta, o mesmo não foi mantido após o ajuste por idade, frequência de higiene oral, escolaridade, tabagismo e diabetes. A periodontite evolui com a destruição dos tecidos de sustentação do dente e, em seu estágio mais avançado, pode levar à mobilidade ou perda do elemento dentário (NILSSON; BERGLUND; RENVERT, 2018). Embora a perda dentária não represente uma consequência específica da periodontite, alguns autores apontam a pertinência do seu uso como parâmetro da condição periodontal, pois estudos prévios apontam que a periodontite é a principal causa de perda dentária a partir dos 40 anos de idade (RUOKONEN et al., 2017). No presente estudo, a mediana de idade foi de 50 anos. Dado o seu caráter inflamatório crônico, indivíduos com perda dentária por periodontite podem ter acumulado riscos à saúde devido à manutenção de inflamação ao longo da vida (PARASKEVAS; HUIZINGA; LOOS, 2008). Sob esse raciocínio, num cenário de efeito dose-resposta, visto que indivíduos com maior perda dentária supostamente teriam atravessado o estágio mais grave da periodontite, seria esperado um efeito sobre o óbito ainda maior que de outros marcadores periodontais, o que não foi verificado no presente estudo. Por outro lado, dentes perdidos por outras razões podem compor parte da carga de perda dentária na amostra estudada, e assim ter subestimado o efeito da perda dentária por problemas periodontais. Ademais, perdas dentárias antigas poderiam estar relacionadas à

redução do impacto inflamatório sistêmico da periodontite, dado à cicatrização dos tecidos orais e, portanto, também subestimar o efeito de outros marcadores periodontais.

Curiosamente, os resultados do presente estudo apontam que as características clínicas do periodonto mais relacionadas à cronicidade da periodontite, NIC e perda dentária (apenas nas análises bivariadas), demonstraram estar relacionados com o óbito dos indivíduos, enquanto as condições clínicas típicas de fase aguda, como PS e ISG não demonstraram uma associação significativa. Em partes a ausência de associação ao utilizar como exposição a variável *periodontite*, pode ser compreendida a partir dessas evidências, pois ao que parece a combinação desses marcadores reduziu o poder discriminatório de uma condição periodontal de maior risco. Usualmente, os critérios de definição de periodontite, o que inclui o critério utilizado no presente estudo, são formados a partir de combinações entre características clínicas da doença. Embora, existam diversos critérios validados e largamente utilizados, estes permanecem como classificações arbitrárias da presença dessa doença, dado a complexidade de discriminação em termos epidemiológicos das situações correspondentes a casos de periodontite. Nesse contexto, o desafio aos pesquisadores é identificar os limiares clínicos de comprometimento periodontal capazes de se relacionar significativamente com condições sistêmicas, sobretudo diante da multiplicidade de condições que tem sido investigada.

As evidências prévias de associação da periodontite com condições sistêmicas são explicadas através de mecanismos causais ligados à resposta imunoinflamatória, o que por si aponta a complexidade do estudo dessas relações. Tais mecanismos causais culminam na produção de uma resposta imunoinflamatória sistêmica, através da disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios locais, produtos bacterianos ou das próprias bactérias presentes na bolsa periodontal (ARIGBEDE; BABATOPE; BAMIDELE, 2012., 2012). A resposta imunoinflamatória inclui uma série de eventos e marcadores que se distinguem nas fases aguda e crônica, e que podem afetar distintamente a homeostase do organismo. Embora o processo inflamatório represente uma reação de proteção do organismo aos estímulos físicos, químicos e biológicos nocivos, problemas na modulação da resposta inflamatória podem conduzir a efeitos deletérios ao organismo. Evidências apontam que um estado inflamatório crônico de baixa intensidade tem se mostrado um fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis, como a síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica, DM tipo 2 e doença cardiovascular. Há pouca clareza, entretanto, sobre mecanismos causais e grau de exposição necessário ao dano do processo inflamatório crônico sobre o organismo (LIU et al., 2014; MINIHANE et al., 2015; MACEDO-DE LA CONCHA; PANTOJA-MELÉNDEZ, 2017).

Essa ideia contribui na compreensão do cenário sugerido pelos resultados apresentados nesse estudo, de um efeito crônico da periodontite, ao longo do curso de vida, expresso por um marcador de perda óssea acumulada, sobre o óbito dos indivíduos com DRC. Assim, acrescenta-se um desafio na compreensão da relação entre essas condições, que é estimar o tempo de exposição ao estresse inflamatório necessário para produzir efeitos deletérios irreversíveis no organismo, ou ainda em que medida esse tempo de exposição deletério se diferencia para as fases aguda e crônica da inflamação. Acredita-se que esses mecanismos causais não sejam completamente homogêneos para todos os eventos sistêmicos previamente relacionados à periodontite, e que os estudos desse campo podem avançar na compreensão dessa diversidade dos mesmos. Conseqüentemente, a plausibilidade biológica da associação da periodontite com agravos sistêmicos pode não ser exatamente a mesma em todas as hipóteses científicas estudadas. Ademais, a progressão da periodontite embora seja delimitada nos estágios inicial, precoce, estabelecido e avançado, transita entre períodos de atividade de destruição periodontal e períodos de quiescência, com remissão dos sintomas, de modo que os eventos inflamatórios agudos e crônicos podem coexistir nesses estágios e se diferenciar entre os sítios bucais (NOMURA et al., 2017). Assim, utilizar critérios consistentes e com poder discriminatório para a identificação de estados periodontais, avaliar isoladamente diferentes aspectos clínicos que caracterizem o estado periodontal, ou ainda relacionar medidas periodontais com marcadores imunoinflamatórios podem contribuir na produção de evidências mais consistentes.

Embora, os dados de óbito aqui apresentados não tenham sido estratificados pela causa, evidências apontam que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte entre indivíduos com DRC (PARFREY, 2000). Ademais, a periodontite em estudo prévio tem sido associada com eventos cardiovasculares na população geral, com destaque para o infarto do miocárdio (ARIGBEDE; BABATOPE; BAMIDELE, 2012, 2012). Essa relação pode auxiliar na compreensão do efeito de marcadores periodontais sobre o óbito dos indivíduos com DRC.

Estudos prévios avaliaram o efeito da periodontite sobre o óbito de indivíduos com DRC, e encontraram resultados diversos, o que em parte pode ser justificado por diferenças metodológicas, como tamanho amostral e tempo de seguimento. Sharma et al. (2016) e Ricardo et al. (2015) encontraram uma associação estatisticamente significativa da periodontite com óbito por todas as causas e óbito por DCV. Ambos os estudos avaliaram grandes amostras populacionais e tiveram seguimento superior a dez anos, o que pode ter contribuído para maior robustez das evidências apresentadas. Ruokonen et al. (2017) realizaram o seguimento de 144 indivíduos por cerca de 13 anos, e verificaram associação da periodontite moderada com o óbito apenas nas análises brutas, enquanto na análise ajustada, os autores verificaram uma associação

positiva da perda dentária com o óbito desses indivíduos. Ruospo et al. (2017) realizaram, por aproximadamente 2 anos, o seguimento de 3.338 indivíduos, e embora tenham verificado diferenças na sobrevida em função da periodontite, as análises ajustadas não confirmaram a associação. Chen et al. (2011) encontraram uma associação positiva entre periodontite grave e óbito, numa amostra de 253 indivíduos, com seguimento por cerca de 6 anos. Por fim, Kshirsargar et al. (2009) observaram uma associação positiva entre periodontite moderada a grave e óbito, embora investigando apenas 168 indivíduos, durante 18 meses.

Zhang et al. (2017) desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise de estudos de coorte, para avaliar a associação entre doença periodontal e mortalidade em indivíduos com DRC. Os autores incluíram 8 estudos que relataram o desfecho óbito por todas as causas e 4 estudos com óbito por DCR. Os resultados demonstram que a doença periodontal esteve discretamente associada ao aumento de risco de mortalidade por todas as causas (RR=1,25; IC<sub>95%</sub>=1,05-1,50), mas não houve associação com o óbito por DCV (RR=1,30; IC<sub>95%</sub>=0,82-2,06).

Esse foi o primeiro estudo de coorte a investigar a relação da condição periodontal com o óbito de indivíduos com DRC, que descreveu o comportamento dos marcadores periodontais ao longo do seguimento, a partir do reexame bucal. A mudança do *status* de exposição ao longo do seguimento pode enviesar os resultados de estudos longitudinais, e, portanto, a estimativa da exposição ao longo do seguimento é um importante parâmetro para atestar a consistência das evidências produzidas. Apesar de uma redução discreta da PS após 6 meses de seguimento, os demais marcadores periodontais avaliados não sofreram mudanças significativas, o que sugere a manutenção da condição periodontal ao longo do seguimento. Além disso, destaca-se como potencialidade desse estudo a avaliação periodontal de boca completa, com medidas em seis sítios por dente, com vistas a reduzir a subestimação da periodontite relacionada aos protocolos de exame parciais (VETTORE; BASSANI; LUNARDELLI, 2013). Destaca-se a utilização de registros médicos confiáveis, para obtenção de informações referentes ao desfecho e variáveis relacionadas à condição de saúde dos participantes. Ademais, não foram registradas perdas de seguimento o que minimiza a introdução de viés nos resultados.

É importante destacar que a interpretação das evidências aqui apresentadas deve considerar as limitações na produção das mesmas, com destaque para o pequeno tamanho amostral, ainda mais reduzido no reexame da condição periodontal, o que pode ter impactado no poder para testar algumas associações investigadas. Além disso, por utilizar a amostragem de conveniência há possibilidade de seleção de indivíduos não representativos da população de referência. Esse tipo de amostragem foi utilizado face à baixa adesão dos indivíduos ao exame

bucal, já que este foi realizado em dia e local diferente daqueles onde acontece a hemodiálise, o que dificultou o comparecimento de muitos indivíduos, sobretudo por residir em outras cidades.

Adicionalmente, o tempo de seguimento do presente estudo foi relativamente curto, considerando o desfecho de interesse, o que pode ter contribuído para subestimação do efeito da periodontite sobre o mesmo. Além disso, a ausência de marcadores laboratoriais imunológicos e inflamatórios fragilizam as interpretações aqui apresentadas.

As covariáveis incluídas no modelo final foram selecionadas com base no modelo teórico do estudo, bem como em critérios estatísticos. Embora as variáveis *escolaridade*, *tabagismo e diabetes* não tenham atendido aos critérios estatísticos de inclusão no modelo final, a decisão de mantê-las foi baseada na importância das mesmas no modelo teórico do estudo.

Por fim, é importante destacar que dado à natureza crônica da periodontite e da DRC, onexo temporal ao relacionar essas variáveis é um desafio adicional, ainda que o desfecho no presente estudo tenha sido o óbito, portanto definições de causalidade devem ser consideradas com bastante cautela. Ainda nesse contexto, evidências apontam um efeito deletério da síndrome urêmica sobre a saúde bucal de indivíduos com DRC, o que pode indicar uma relação bidirecional entre esses eventos (KAPELLAS et al., 2018).

## CONCLUSÃO

As evidências aqui apresentadas sugerem que a maior perda óssea periodontal, expresso no nível de inserção clínica, foi associada à menor sobrevida e maior risco de óbito, entre indivíduos em hemodiálise. Na amostra estudada, o óbito não diferiu conforme a presença de periodontite, perda dentária e a profundidade de sondagem gengival.

## REFERÊNCIAS

AINAMO, J.; BAY, II. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **International Dental Journal**, v. 25, n. 4, p. 229-235, 1975.

ARIGBEDE, A. O.; BABATOPE, B. O.; BAMIDELE, M. Kolude. Periodontitis and systemic diseases: A literature review. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 16, n. 4, p. 487, 2012.

AUSAVARUNGNIRUN, R. et al. Association of dental and periodontal disease with chronic kidney disease in patients of a single, tertiary care centre in Thailand. **BMJ Open**, v. 6, n. 7, p. e011836, 2016.

BELSLEY, D. A.; KUH, E.; WELSH, R. E. **Regression diagnostics: identifying influential data and sources of collinearity**. New York: John Wiley & Sons, 2005.

CASTRO, A. M.; MACEDO-DE LA CONCHA, L. E.; PANTOJA-MELÉNDEZ, C. A. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. **Revista Médica del Hospital General de México**, v. 80, n. 2, p. 101-105, 2017.

CHAMBRONE, L. et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, n. 5, p. 443-456, 2013.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987.

CHEN, L. P. et al. Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 57, n. 2, p. 276-282, 2011.

GOMES-FILHO, Isaac S. et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 34, n. 11, p. 957-963, 2007.

JHA, V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-272, 2013.

KAPELLAS, K. et al. Periodontal and chronic kidney disease association: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology**, 2018.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). CKD Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 3, supl 1, p. 1-150, 2013.

KSHIRSAGAR, A. V. et al. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. **Kidney International**, v. 75, n. 7, p. 746-751, 2009.

LANDRAY, M. J. et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 56, n. 6, p. 1082-1094, 2010.

LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, NP. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

LIU, L. et al. Roles of chronic low-grade inflammation in the development of ectopic fat deposition. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, 2014.

MA, L.; ZHAO, S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v. 238, p. 151-158, 2017.

MINIHANE, A. M. et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 7, p. 999-1012, 2015.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF). K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Disease**, v. 39, n. 2, supl. 1, p. S1-S266, 2002.

NEOVIUS, M. et al. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. **BMJ Open**, v. 4, n. 2, p. e004251, 2014.

NILSSON, H.; BERGLUND, J. S.; RENVERT, S. Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 5, p. 2103-2109, 2018.

NOMURA, Y. et al. Site-level progression of periodontal disease during a follow-up period. **PloS One**, v. 12, n. 12, p. e0188670, 2017.

ONG, G. Doença periodontal e perda dentária. **International Dental Journal**, v. 48, n. 3, supl. 1, p. 233-238, 1998.

PARASKEVAS, S.; HUIZINGA, J. D.; LOOS, B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 4, p. 277-290, 2008.

PARFREY, P. S. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 15, n. supl\_5, p. 58-68, 2000.

RAPHAEL, C. Oral Health and Aging. **American Journal of Public Health**, v. 107, n. S1, p. S44-S45, 2017.

RICARDO, A. C. et al. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results from the third national health and nutrition examination survey. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 97, 2015.

RUOKONEN, H. et al. Oral health and mortality in patients with chronic kidney disease. **Journal of Periodontology**, v. 88, n. 1, p. 26-33, 2017.

RUOSPO, M. et al. Periodontitis and early mortality among adults treated with hemodialysis: a multinational propensity-matched cohort study. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 166, 2017.

SARAN, R. et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. **American Journal of Kidney Disease**, v. 73, n. 67, supl. 1, p. S1-305, 2016.

SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017.

SHARMA, P. et al. Association between periodontitis and mortality in stages 3–5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 43, n. 2, p. 104-113, 2016.

VETTORE, M. V.; BASSANI, D.; LUNARDELLI, A. N. Condições periodontais. In: Antunes JLF, Peres MA. **Epidemiologia da Saúde Bucal**. 2ª ed. São Paulo: Santos, 2013. p. 97-120.

ZHANG, J. et al. Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 269, 2017.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados apresentados na presente tese de doutoramento convergem no sentido de uma associação positiva da condição periodontal e da periodontite com desfechos relacionados à complicação da DRC, e com sua progressão para o óbito.

Na abordagem investigativa inicial, realizada através da revisão sistemática, a princípio, identificou-se que embora o tema tenha despertado um interesse crescente dos pesquisadores, a quantidade de evidências disponíveis sobre a temática ainda é relativamente pequena, sobretudo quando se considera as múltiplas possibilidades de desfechos a serem investigados. Além disso, grande parte dos estudos realizados incluem indivíduos no último estágio da DRC, o que se justifica pela facilidade de identificação da população a ser investigada, através dos serviços de terapia renal substitutiva. Por outro lado, isso produz uma lacuna no conhecimento no tocante aos estágios pré-dialíticos ou mesmo após transplante, o que poderia trazer importantes respostas sobre ao efeito da periodontite na progressão da DRC.

Adicionalmente, foi possível identificar a diversidade metodológica dos estudos, com destaque para o critério epidemiológico de definição da periodontite e o tipo de desfecho investigado, o que reflete, sobretudo, a complexidade da DRC e sua multiplicidade de impactos sobre o organismo. O estudo de complicações da DRC ainda esteve restrito a abordagem transversal, e muitos artigos relataram resultados de pesquisas que não foram especificamente delineadas para testar as associações exploradas pelos mesmos. Apesar disso, todos os estudos individuais apontaram efeito da periodontite com os desfechos investigados, embora a significância estatística das associações testadas tenha sido sensível a abordagem analítica utilizada.

Nos estudos que utilizaram como desfecho as complicações da DRC, os eventos mais frequentemente explorados foram marcadores laboratoriais de inflamação e DEP. De forma adicional, nas investigações que utilizaram como desfecho a progressão da DRC, o óbito foi a principal escolha. Dessa forma, foi possível obter a medida metanalítica apenas para esses eventos. Ademais, a despeito do pequeno número de estudos incluídos em cada metanálise, os resultados apontam uma associação positiva da periodontite com os altos níveis séricos de PCR, hipoalbuminemia, óbito por todas as causas e óbito por DCV.

Os achados da revisão sistemática apontam para a necessidade de novos estudos nessa área, com superação de limitações metodológicas das investigações prévias, o que inclui uma maior utilização de abordagem longitudinal para precisar o efeito da periodontite sobre

biomarcadores laboratoriais de monitoramento da DRC, ao longo do tempo. Dessa forma, também haverá maior consistência na definição de risco, dado a maior segurança na demarcação de temporalidade. Inclui-se nessa ideia, a importância de produzir dados compatíveis com modelos estatísticos mais adequados, como os multiníveis, para investigar eventos que se repetem ao longo do tempo, a exemplo das alterações de biomarcadores laboratoriais.

Isso reforçou a importância das demais abordagens investigativas desta tese, que foram baseadas num estudo de coorte prospectiva. Apesar da utilização de uma abordagem longitudinal, dado às dificuldades inerentes aos estudos dessa natureza, não foi possível realizar a avaliação da condição bucal em um número maior de pontos no tempo, para possibilitar a modelagem multinível dos dados laboratoriais. Adicionalmente, a tese previa a realização de estudo censitário, categorização dos biomarcadores laboratoriais através de pontos de corte utilizados na literatura e ajuste por covariáveis em todas as análises, mas ao longo da pesquisa alguns aspectos precisaram ser revistos.

Principalmente as questões operacionais relacionadas ao exame bucal contribuíram para isso. Para reduzir o viés que o uso da heparina, durante a sessão de hemodiálise, poderia introduzir na avaliação bucal, optou-se pela realização do exame bucal no dia de intervalo entre as sessões de hemodiálise. Com isso foram inseridas dificuldades de adesão da população de referência ao estudo, já que seria necessário o deslocamento adicional do indivíduo para a avaliação bucal. Além disso, o grande contingente de indivíduos residentes em outros municípios, os quais são referenciados para o município de Feira de Santana, dificultou o comparecimento ao exame bucal em dia diferente da hemodiálise, inclusive para o reexame. Assim, o delineamento amostral precisou ser revisto, pois houve prejuízo no alcance de um maior número de indivíduos e no comparecimento ao reexame bucal.

Apesar disso, os resultados obtidos a partir do estudo de coorte foram significativos. A princípio foi possível avaliar o efeito da condição periodontal sobre mudanças nos níveis de biomarcadores laboratoriais ao longo do seguimento, o que superou uma lacuna deixada por grande parte dos estudos prévios. Os resultados apontaram efeitos principalmente de marcadores crônicos da periodontite sobre os marcadores de complicações da DRC. O NIC foi associado com diferentes aspectos de marcadores de DMO (cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina) e DEP (albumina), como a mudança nos níveis séricos entre 0 e 6 meses de seguimento e a média de níveis séricos obtidos ao longo de doze meses de seguimento. A PS foi associada com crescimento significativo nos níveis séricos de fosfatase alcalina (marcador de DMO) entre 0 e 6 meses de seguimento, e a perda dentária foi negativamente correlacionada com marcadores de DMO (fósforo) e DEP (albumina). Embora não tenham sido empregados pontos

de corte de normalidade para os parâmetros avaliados, considera-se que os resultados aqui descritos contribuem para o fortalecimento da plausibilidade biológica e dos mecanismos causais que ligam a periodontite à DRC.

Na análise de sobrevida, achados importantes foram destacados, e mais uma vez reforçaram a importância de marcadores periodontais descritivos de aspectos crônicos da periodontite. O NIC e a perda dentária foram associados com a sobrevida dos indivíduos e com o risco de óbito, com menor sobrevida e maior risco de óbito quando havia exposição a pior condição periodontal. Apesar disso, a análise ajustada não sustentou a associação da perda dentária. No caso do NIC, inicialmente o ajuste do modelo reduziu o efeito sobre o óbito e eliminou a significância estatística, no entanto, ao retirar a variável *idade* do modelo, devido à colinearidade, o efeito voltou a ser visualizado.

Destaca-se que tanto na análise de biomarcadores laboratoriais quanto na análise do óbito, a variável periodontite não demonstrou associação com os desfechos investigados. Nesse estudo, utilizou-se um critério de definição de periodontite de alta especificidade, e que classifica os casos conforme os marcadores NIC, PS e sangramento à sondagem. Como já citado anteriormente, na análise isolada por esses marcadores, o NIC teve maior *performance* para apontar a relação entre a condição periodontal e os desfechos de interesse, o que destacou a hipótese de que a cronicidade da periodontite estaria mais relacionada com a DRC e seus desdobramentos. Isso foi reforçado quando utilizada a variável perda dentária, como *proxy* da periodontite. A perda dentária tem sido sugerida como marcador da condição periodontal, já que evidências prévias apontaram a periodontite grave como importante causa de perda dentária em adultos e idosos.

Embora, existam diversos critérios validados e largamente utilizados para definição da periodontite, estes permanecem como classificações arbitrárias da presença dessa doença. Isso se deve à complexidade de discriminar, em termos epidemiológicos, as situações correspondentes a casos de periodontite. Nesse contexto, o desafio aos pesquisadores é identificar os limiares clínicos de comprometimento periodontal capazes de se relacionar significativamente com condições sistêmicas, como a DRC, sobretudo diante da multiplicidade e singularidade dos agravos sistêmicos investigados.

A definição de periodontite adotada

a na presente tese produziu uma distribuição da frequência de doentes e não doentes muito similar entre os grupos de comparação utilizados nas análises estatísticas. Por conseguinte, isso pode ter contribuído para a redução do poder estatístico das mesmas. Nesse caso, o aumento da amostra ou ainda uma revisão do critério de classificação da periodontite,

poderia conferir melhor *performance* às análises aqui executadas, e assim, estimar com mais precisão a relação da variável *periodontite* com os desfechos investigados.

Por fim, espera-se que os resultados aqui apresentados contribuam para uma abordagem mais integral dos indivíduos com DRC, de forma a reduzir as complicações e a progressão desta doença, e assim possibilitar maior qualidade de vida aos indivíduos acometidos. Salienta-se que historicamente a saúde bucal é tratada de maneira isolada da saúde geral, embora representem uma unidade indivisível. À medida que a ciência fortalece as evidências dessa associação cria-se oportunidade de debater o impacto da saúde bucal na saúde geral, e a importância de incluir os cuidados odontológicos na abordagem de agravos sistêmicos. Quando se avalia a abordagem de problemas crônicos de alto impacto, como a DRC, isso se torna ainda mais evidente. Primeiro, porque o sofrimento causado por doenças bucais por si só é um agente estressor que contribui para o declínio da qualidade de vida dos indivíduos com DRC. Segundo, porque a medicina periodontal tem produzido evidências do impacto da inflamação periodontal sobre indicadores diretos de controle da DRC. Terceiro, porque indivíduos com DRC, à espera do transplante renal, devem estar com a condição bucal equilibrada, devido ao potencial prejuízo que as bacteremias do meio oral podem trazer sistemicamente.

Assim, essa tese de doutoramento termina por reforçar a necessidade de fortalecer a rede de cuidados ao indivíduo com DRC, de forma a incluir permanentemente o acesso ao serviço odontológico, como parte integrante no enfrentamento da DRC, suas complicações e sua progressão.

## REFERÊNCIAS

AGARWAL R.; BAID, R. Periodontitis and diabetes: A bidirectional, cyclical relationship - A brief review. **Acta Medica International**, v. 4, n. 2, p. 46-49, 2017.

AKAR, H. et al. Systemic Consequences of Poor Oral Health in Chronic Kidney Disease Patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6:, p. 218-226, 2011.

ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 40, n. 2, p. 122-129, 2018.

ALMEIDA, S. et al. Periodontite e doença renal crônica. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, n. 1, 2013.

ARDALAN, M. R. et al. A causative link between periodontal disease and glomerulonephritis: a preliminary study. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 7, 93-98, 2011.

ARIGBEDE, A. O.; BABATOPE, B. O.; BAMIDELE, M. K. Periodontitis and systemic diseases: A literature review. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 16, n. 4, p. 487-491, 2012.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, n.2, p. 248-253, 2010.

BAYRAKTAR, G. et al. Effect of educational level on oral health in peritoneal and hemodialysis patients. **International Journal of Dentistry**, 2009.

BECK, J. D.; OFFENBACHER, S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. **Journal of Periodontology**, v. 76, Suppl 11, p. 2089–2100, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria N° 389, de 13 de março de 2014**: Define os critérios para a organização da linha de cuidado da Pessoa com Doença Renal Crônica (DRC) e institui incentivo financeiro de custeio destinado ao cuidado ambulatorial pré-dialítico. [online] Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0389\\_13\\_03\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0389_13_03_2014.html)>. Acesso 27 set 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Saúde Bucal. **SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: Resultados principais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

CENGIZ, M. I. et al. Does Periodontal Disease Reflect Atherosclerosis in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients? **Journal of Periodontology**, v. 78, p. 1926-1934, 2007.

CHAMBRONE, L. et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, p. 443-456, 2013.

COUSER, W. G. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. **Kidney International**, v. 80, n. 12, p. 1258-1270, 2011.

CRAIG, R. G.; SPITTLE, M. A.; LEVIN, N. W. Importance of Periodontal Disease in the Kidney Patient. **Blood Purification**, v. 20, p. 113-119, 2002.

DARBY, I. Periodontal considerations in older individuals. **Australian Dental Journal**, v. 60, supl 1, p. 14-19, 2015.

DESCHAMPS-LENHARDT, S. et al. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. **Oral Disease**, 2018.

FISHER, A. M.; TAYLOR, G. W. A Prediction Model for Chronic Kidney Disease Includes Periodontal Disease. **Journal of Periodontology**, v. 80, n. 1, p. 16–23, Jan. 2009.

GENCO, R. J.; GOLDMAN, H. M.; COHEN, W. **Periodontia Contemporânea**. 2a ed. São Paulo: Santos, 1997.

HARASZTHY, V. I. et al. Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 10, p. 1554-1560, 2000.

HETTNE, K. M. et al. Automatic mining of the literature to generate new hypotheses for the possible link between periodontitis and atherosclerosis: lipopolysaccharide as a case study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 34, n. 12, p. 1016–1024, 2007.

HILL, N. R. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 7, p. e0158765, 2016.

HOBDELL, M. H. Economic globalization and oral health. **Oral Diseases**, v. 7, n. 3, p.137-143, 2001.

JIN, L. J. et al. Global burden of oral diseases: Emerging concepts, management and interplay with systemic health. **Oral Diseases**, v. 22, 609-619. 2016

KDIGO. CKD GROUP. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 3, n.1, supl., p. 1-150, 2013.

KHAN, N. S. et al. Qualitative assessment of red blood cell parameters for signs of anemia in patients with chronic periodontitis. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 5, n. 6, p. 476-481, 2015.

KIRSZTAJN, G. M. et al. **Doença renal crônica (pré- terapia renal substitutiva): tratamento, 2011.** [online] Disponível em:

<[http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/doenca\\_renal\\_cronica\\_pre\\_terapia\\_renal\\_substitutiva\\_tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/doenca_renal_cronica_pre_terapia_renal_substitutiva_tratamento.pdf)>. Acesso em: 17 out 2014.

KSHIRSAGAR, A. V. et al. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk In Communities study. **Blood Purification**, v. 25, n. 1, p. 125-132, 2007.

LEVEY, A. S. CORESH, J. Chronic kidney disease. **Lancet**, v. 379, n. 9811, p.165-180, 2012.

LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral.** 5 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

LIYANAGE, T. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. **Lancet**, v. 385, n. 9981, p. 1975-1982, 2015. 10.1016/S0140-6736(14)61601-9

LOOS, B. G. Systemic effects of periodontitis. **Annals of the Royal Australasian College of Dental Surgeons**, v. 18, p. 27-29, 2006.

LUYCKX, V. A.; TONELLI, M.; STANIFER, J. W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, p. 414-422D, 2018.

MANI AMEET, M. M. et al. The Relationship Between Periodontitis and Systemic Diseases – Hype or Hope? **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 7, n. 4, p. 758-762, 2013.

MIHAI, S. et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, 2018.

NAZIR, M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. **International Journal of Health Sciences**, . 11, n. 2, p. 72-80, 2017.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF). K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Disease**, v. 39, n. 2, supl 1, p. S1-266, 2002.

PARASKEVAS, S.; HUIZINGA, J. D.; LOOS, B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, p. 277-290, 2008.

PARFREY, P. S. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. **Nephrology Dialysis Transplantation**, suppl 15, p. 58-68, 2000.

PATEL, M. D.; SHAKIR, Q. J.; SHETTY, A. Interrelationship between chronic periodontitis and anemia: A 6-month follow-up study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 18, n. 1, p. 19-25. 2014.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal Diseases. **Lancet**, v. 366, p. 1809-1820, 2005.

PILGER, C. et al. Hemodiálise: seu significado e impacto para a vida do idoso. **Escola Anna Nery**, v.14, n.4, p. 677-683, 2010.

RODRIGUES, V. P. et al.. Periodontal status and serum biomarkers levels in haemodialysis patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 41, p. 862–868, 2014.

ROMÃO-JUNIOR, J. E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, supl. 1, p.1-3, 2004.

RUNESSON, B. et al. Causes of death across categories of estimated glomerular filtration rate: The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project. **PLoS One**, v. 14, n. 1, p. e0209440, 2019.

RYDÉN, L. J. et al. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. **Circulation**, v. 133, n. 6, p. 576-583, 2016.

SARAN, R. et al. **US Renal Data System 2015 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States**. American Journal of Kidney Diseases, v. 67, n. 3, suppl 1, p. S1-S434, 2016.

SESSO, R. C. et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017.

SOUZA, C. M et al. Association between vitamin D receptor gen polymorphisms and susceptibility to chronic kidney disease and periodontitis. **Blood Purification**, n.25, p. 411-419, 2007.

TESHOME, A.; YITAYEH, A. Relação entre doença periodontal e baixo peso ao nascer prematuro: revisão sistemática. **Pan African Medical Journal**, v. 24, p. 215, 2016.

TONETTI, M. S. et al. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, n. 5, p. 456-462, 2017.

UM, Y. J. et al. The influence of diabetes mellitus on periodontal tissues: a pilot study. **Journal of Periodontal & Implant Science**, v. 40, n. 2, p. 49-55, 2010.

VIANNA, H. R. et al. Inflamação na doença renal crônica: papel das citocinas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, n. 3, p. 351-364, 2011.

VILELA, E. M. et al. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. **Clinics**, v. 66, n. 4, p.657-662, 2011.

WAHID, A. et al. Bidirectional Relationship between Chronic Kidney Disease & Periodontal Disease. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 29, n. 1, p. 211-215, 2013.

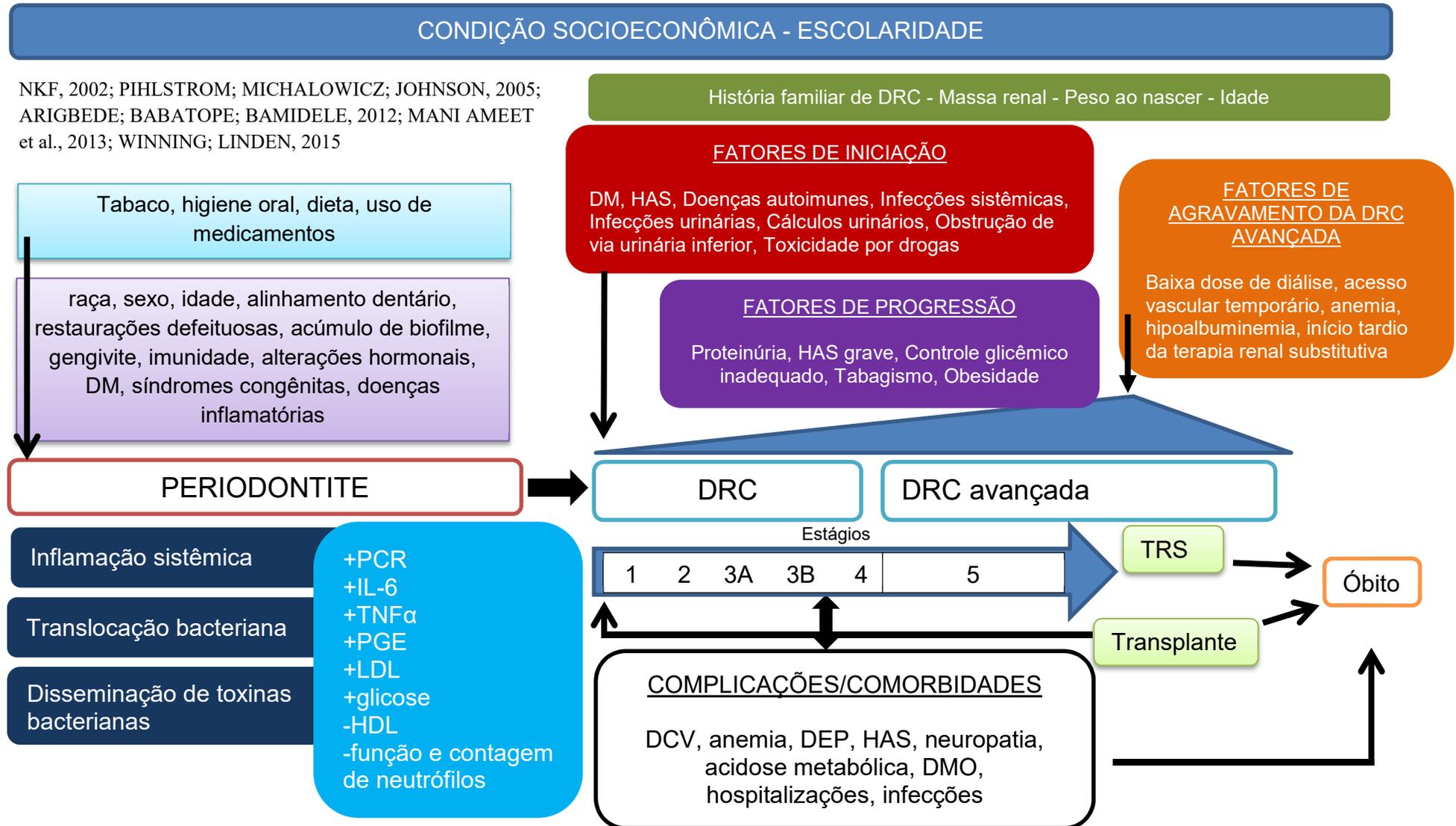
WANG, H. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, 2016.

WINNING, [L.](#); LINDEN, G. J. Periodontitis and systemic disease. **BDJ Team – Nature**, v. 2, 2015.

ZHANG, J. et al. Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 269, 2017.

APÊNDICES

Apêndice A – DIAGRAMA DO MODELO TEÓRICO DA ASSOCIAÇÃO DA PERIODONTITE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA



## Apêndice B – FORMULÁRIO DE CADASTRO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NO PROSPERO

UNIVERSITY *of York*  
Centre for Reviews and Dissemination

**NHS**  
National Institute for  
Health Research

### PROSPERO International prospective register of systematic reviews

#### Review title and timescale

- 1 Review title  
Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.  
**Association of periodontitis with progression and complication of chronic kidney disease: a systematic review**
- 2 Original language title  
For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.  
**Associação da periodontite com a progressão e complicação da doença renal crônica: uma revisão sistemática**
- 3 Anticipated or actual start date  
Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.  
**31/12/2016**
- 4 Anticipated completion date  
Give the date by which the review is expected to be completed.  
**31/01/2018**
- 5 Stage of review at time of this submission  
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

#### Review team details

- 6 Named contact  
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.  
**Suélem Maria Santana Pinheiro Ferreira**
- 7 Named contact email  
Enter the electronic mail address of the named contact.  
**suelem.pinheiro@gmail.com**
- 8 Named contact address  
Enter the full postal address for the named contact.  
**Rua Basílio da Gama, s/nº Campus Universitário Canela. Cep: 40.110-040, Salvador/BA Fone: (71) 3283-7373  
Email: isc@ufba.br**
- 9 Named contact phone number  
Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.  
**75991631898**
- 10 Organisational affiliation of the review  
Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed

as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.  
Collective Health Institute, Federal University of Bahia

Website address:  
<http://www.isc.ufba.br/>

- 11 Review team members and their organisational affiliations  
Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Dr	Suélem Maria	Santana Pinheiro Ferreira	Collective Health Institute, Federal University of Bahia
Dr	Maria Isabel	Pereira Vianna	Collective Health Institute, Federal University of Bahia
Dr	Isaac	Suzart Gomes Filho	State University of Feira de Santana
Dr	Marcela Beatriz	Moreira Aguiar	State University of Feira de Santana

- 12 Funding sources/sponsors  
Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.  
None

- 13 Conflicts of interest  
List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.  
Are there any actual or potential conflicts of interest?  
None known

- 14 Collaborators  
Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

## Review methods

- 15 Review question(s)  
State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.  
Is there association between periodontitis and chronic kidney disease?  
  
Is periodontitis associated with progression of CKD?  
  
Is periodontitis associated with CKD complications?
- 16 Searches  
Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.  
The search of scientific literature in English, Spanish or Portuguese will be carried out in the databases MEDLINE, SCOPUS, Web of Science and BIREME. In addition to the retrieval of records in the databases, the references of each article included in the full text review will be observed in order to identify other potential studies. The research of the articles will follow the steps of: identification (exclusion of duplicate records), selection (initial screening by title and abstract), eligibility (full text evaluation) and inclusion (qualitative and quantitative synthesis). The selection will follow the PRISMA and MOOSE recommendations, so the entire process of searching and selecting the articles will be developed by two independent evaluators. The disagreements between the evaluators in the evaluation phase of the full text will require the consultation of a third evaluator.
- 17 URL to search strategy

If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

I give permission for this file to be made publicly available

Yes

- 18 Condition or domain being studied  
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.  
Periodontitis and chronic kidney disease (occurrence, progression and complication)
- 19 Participants/population  
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.  
The study population should comprise adult individuals of both sexes, of studies that evaluating an association between periodontitis and CKD.
- 20 Intervention(s), exposure(s)  
Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed  
The exposure to be investigated in the studies will be the presence or severity levels of periodontitis.
- 21 Comparator(s)/control  
Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).  
The comparison groups will be constructed based on the absence of periodontitis or different levels of severity of the same.
- 22 Types of study to be included  
Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.  
Observational epidemiological studies with cross-sectional design, case-control or cohort will be included. Case reports, letters to the editor, literature review articles, studies developed in patients receiving renal transplantation or studies whose central purpose was to describe or compare the oral conditions of patients with renal disease will be excluded.
- 23 Context  
Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.
- 24 Primary outcome(s)  
Give the most important outcomes.  
Regarding the outcomes of interest, three situations will be considered: 1. Presence of CKD: with the classification of individuals, through clinical and laboratory diagnosis in the presence/absence of CKD or according to the values of GFR and proteinuria. 2. Progression of CKD: with the classification of individuals, through clinical and laboratory diagnosis in progression / non-progression of CKD; changes in the CKD stage, according to the international classification (NKF, 2002; NICE, 2008); according to the variation in the values of GFR and proteinuria along the follow-up, as well as the occurrence of death. 3. Complication of CKD: with the classification of individuals, through clinical and laboratory diagnosis, according to the presence of specific diagnoses of certain complications, such as anemia, metabolic acidosis, malnutrition, bone mineral disease, uremic syndrome, CVD, infections, systemic inflammation and hospitalizations.  
  
Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 25 Secondary outcomes  
List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.  
The laboratory diagnosis of such complications will involve the evaluation of biomarkers, such as: Total Cholesterol, Glucose, Serum Proteins, Serum Globulin, Serum Albumin, Serum Urea, Serum Creatinine, Serum Potassium, Serum Calcium, Serum Phosphorus, Calcium Phosphorus Ratio, Alkaline Phosphatase, PTH, Hemoglobin, Hematocrit, Blood Cells, Leukocytes, Serum Iron, Serum Ferritin, TGP, Serum Aluminum, Kt / V, and others that prove to be convenient.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.

- 26 Data extraction (selection and coding)  
Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.  
To obtain the data of interest, a standard form will be used, including aspects related to publication, place of study, methods, study participants, comparability between groups, exposure, outcomes and measures of effect. After that, the data will be organized in the form of frames and tables, to allow the comparison of the same. • Selected sample: study site, recruitment period, inclusion and exclusion criteria, definition of sample size, sample selection, follow-up period (in cohort), number of exposed and non-exposed, and criteria for matching (case- control). • Independent variables: exposure of interest, with definition / diagnosis criteria, considered confounding factors and number of exposed and unexposed. • Dependent variables: outcomes assessed, with definition / diagnosis criteria, number of exposed with outcome and without outcome, number of cases and controls (in case control). • Analysis: type of analysis developed, methods used, adjustment of confounding and stratification. • Measures of effect obtained: Ratio of Proportions (RP), Relative Risk (RR), Odds Ratio (OR) and differences of gross and adjusted averages.
- 27 Risk of bias (quality) assessment  
State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.  
The qualitative evaluation of the studies will be done through the Newcastle-Ottawa Scale (WELLS et al., 2001), adapted by Chambrone et al. (2013). It is worth noting that given the specificities of this research, adjustments were made to the quality assessment scale, in order to make it more sensitive to issues relevant to this research. On this scale, the studies are evaluated through the groups selection, group comparability and exposure / outcome assessment. Thus, the studies with greater amount of stars are those with more methodological rigor.
- 28 Strategy for data synthesis  
Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.  
The synthesis and presentation of the results will be executed in three blocks: from the descriptive approach and the statistical analysis, which will cover the meta-analysis and analysis of heterogeneity. In the descriptive synthesis, in addition to the qualitative analysis discussed above, a table will be constructed with a summary of relevant information, such as: publication, place of study, methods, study participants, comparability between groups, exposure, outcomes and measures of effect. If there are at least three studies with methodological and clinical homogeneity that answer the same question, use at least one common outcome and have similar study designs, the meta-analysis will be developed. In addition, for inclusion, studies should include measures of effect of the association between periodontitis and the presence, progression and complication of CKD, or that present sufficient information for this calculation.
- 29 Analysis of subgroups or subsets  
Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.  
Will not be performed

#### Review general information

- 30 Type and method of review  
Select the type of review and the review method from the drop down list.  
Epidemiologic, Systematic review  
  
Public health (including social determinants of health)
- 31 Language  
Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.  
English, Portuguese-Brazil  
  
Will a summary/abstract be made available in English?
- 32 Country

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.

Brazil

- 33 Other registration details  
Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
- 34 Reference and/or URL for published protocol  
Give the citation for the published protocol, if there is one.  
Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.

I give permission for this file to be made publicly available

Yes

- 35 Dissemination plans  
Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.  
The results will be disseminated in the form of scientific articles in periodicals, as well as through presentations at congresses and other scientific events.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

- 36 Keywords  
Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)  
Periodontitis

Chronic Kidney Disease

Complications

Disease Progression

- 37 Details of any existing review of the same topic by the same authors  
Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.
- 38 Current review status  
Review status should be updated when the review is completed and when it is published.  
Ongoing

- 39 Any additional information  
Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.
- 40 Details of final report/publication(s)  
This field should be left empty until details of the completed review are available.  
Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.  
Give the URL where available.

## Apêndice C - FORMULÁRIO DE PRODUÇÃO DE DADOS ESTRUTURADOS – LINHA DE BASE

### Projeto Contribuição da periodontite na Doença Renal Crônica

Nº \_\_\_\_\_ TEL: \_\_\_\_\_

**Antes de iniciar, verificar se o indivíduo (circule a opção que gerar exclusão do indivíduo da coleta): Tem idade acima de 18? (SIM. Incluir) Fez tratamento periodontal nos últimos 6 meses ou está fazendo? (NÃO. Incluir) Fez uso de antibiótico ou anti-inflamatórios no último mês? (NÃO. Incluir) Possui algum tipo de câncer? (NÃO. Incluir) Possui HIV ou infecções sistêmicas? (NÃO. Incluir) Está gestante? (NÃO. Incluir) Consegue se comunicar verbalmente? (SIM. Incluir)**

1. Unidade especializada de tratamento: 0( ) IUNE 1( ) Senhor do Bonfim SUS 2( ) Senhor do Bonfim Convênio
2. Número do prontuário: \_\_\_\_\_
3. Data de admissão: \_\_\_\_\_
4. Dias da hemodiálise: 0( ) Seg, qua, sex 1( ) Ter, qui, sáb 3( ) Outros: \_\_\_\_\_
5. Horário da hemodiálise: 0( ) 6:30 à 10:30 1( ) 11:30 à 15:30 2( ) 16:30 à 20:30

#### CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA (Entrevista com indivíduo)

6. Nome: \_\_\_\_\_
7. Idade: \_\_\_\_\_ (anotar em anos completos)
8. Sexo: 0( ) Feminino 1( ) Masculino
9. Raça/cor: 0( ) Preto 1( ) Branco 2( ) Pardo 3( ) Amarelo 4( ) Indígena
10. Cidade de origem: \_\_\_\_\_
11. Zona de moradia: 0( ) Rural 1( ) Urbana
12. Tipo de casa: 0( ) Própria 1( ) Alugada 2( ) Cedida
13. Quantas pessoas residem com você? \_\_\_\_\_
14. Quantos cômodos há na sua residência? \_\_\_\_\_
15. Relação morador/cômodo: 0( ) <1 1( ) Igual a 1 2( ) >1
16. Mora com (código 0 se a resposta for “não” e código 1 se for “sim”):
  - ( ) Sozinho
  - ( ) Parceiro(a)
  - ( ) Filhos/sobrinhos
  - ( ) Pais/tios
  - ( ) Avós
  - ( ) Amigos/primos/agregados
  - ( ) Netos/bisnetos
  - ( ) Irmãos
17. Ocupação: \_\_\_\_\_
18. Estrato ocupacional: 0( ) Inativo 1( ) Estudante 2( ) Desempregado/Desocupado 3( ) Do lar 4( ) Autônomo 5( ) Empregado rural 6( ) Empregado urbano 7( ) Trabalhador informal
19. Anos de estudo: \_\_\_\_\_ (Não incluir anos repetidos. Registrar anos completos.)
20. Escolaridade: 0( ) Analfabeto 1( ) Fundamental incompleto 2( ) Fundamental completo 3( ) Médio incompleto 4( ) Médio completo 5( ) Superior incompleto 6( ) Superior completo
21. Estado civil: 0( ) Solteiro(a) 1( ) Casado(a)/União estável/Mora junto com o(a) parceiro(a) 2( ) Divorciado/Separado 3( ) Viúvo(a)
22. Renda familiar: \_\_\_\_\_ (anotar o valor em reais)
23. Faixa de renda familiar: 0( ) <1 salário 1( ) 1-2 salários 2( ) 3-4 salários 3( ) 5-6 salários 4( ) ≥7 salários
24. Participa de algum programa social do governo: 0( ) Não 1( ) Sim
25. Em qual(is) programa(s) social(is) está inserido (código 0 para “não” e código 1 para “sim”):



**COMPORTAMENTO EM SAÚDE BUCAL, MORBIDADE BUCAL REFERIDA E USO DE SERVIÇO ODONTOLÓGICO (Entrevista com indivíduo)**

45. Quantas vezes ao dia faz a higiene oral: 0( ) Não faz diariamente 1( ) Apenas 1 vez 2( ) 2-3 vezes 3( ) >3 vezes  
 46. Faz uso diário de (código 0 para “não” e código 1 para “sim”): ( ) Fio dental ( ) Creme dental ( ) Escova dental  
 47. Suas gengivas sangram durante a higiene oral? 0( ) Nunca 1( ) Às vezes 2( ) Sempre  
 48. Já fez tratamento na gengiva? 0( ) Nunca 1( ) Fez há 6 meses ou mais 2( ) Fez há menos de 6 meses 3( ) Não sei  
 49. Acha que necessita de tratamento odontológico atualmente: 0( ) Não 1( ) Sim 2( ) Não sei  
 50. Teve dor de dente nos últimos 6 meses? 0( ) Não 1( ) Sim  
 51. Quando foi a última visita ao dentista? 0( ) Nunca 1( ) < de 6 meses 2( ) 6-11 meses 3( ) 1-2 anos 4( ) ≥3 anos  
 52. Qual o local de última consulta odontológica? 0( ) Serviço privado 1( ) Serviço público 88( ) NSA  
 53. Qual o motivo da última consulta odontológica? 0( ) Tratamento 1( ) Revisão 2( ) Prevenção 3( ) Outros \_\_\_\_\_  
 88( ) NSA  
 54. Tem dificuldade de acesso ao serviço odontológico? 0( ) Não 1( ) Sim 2( ) Não buscou serviço odontológico

**AUTOPERCEPÇÃO E IMPACTO DA SAÚDE BUCAL (Entrevista com indivíduo)**

55. Em relação à sua boca/dentes você está: 0( ) Muito Satisfeito 1( ) Satisfeito 2( ) Indiferente 2( ) Insatisfeito  
 56. Nos últimos 6 meses, sua boca/dentes o deixou nervoso ou irritado? 0( ) Não 1( ) Sim  
 57. Nos últimos 6 meses, sua boca/dentes o fez se sentir envergonhado? 0( ) Não 1( ) Sim  
 58. Em quais situações abaixo sua boca/dentes causaram dificuldades ou problemas, nos últimos 6 meses (código 0 para “não” e código 1 para “sim”):
- |  |                          |
|--|--------------------------|
| ( ) Comer ou tomar líquidos                    | ( ) Falar                |
| ( ) Higienizar a boca                          | ( ) Dormir               |
| ( ) Sair, se divertir, ir às festas e passeios | ( ) Estudar ou trabalhar |
| ( ) Praticar esportes                          |                          |

**CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL (exame bucal)**

59. Possui alguma alteração nos tecidos moles orais? 0( ) Não 1( ) Sim  
 60. Alteração de tecido mole visualizada (código 0 para “não” e código 1 para “sim”):
- |            |                       |
|------------|-----------------------|
| ( ) Mancha | ( ) Úlcera            |
| ( ) Placa  | ( ) Vesícula ou bolha |
| ( ) Erosão | ( ) Pápula ou nódulo  |
61. Localização da alteração de tecido mole (código 0 para “não” e código 1 para “sim”):
- |                        |                   |
|------------------------|-------------------|
| ( ) Língua             | ( ) Palato mole   |
| ( ) Assoalho bucal     | ( ) Lábio         |
| ( ) Fundo de vestíbulo | ( ) Mucosa jugal  |
| ( ) Palato duro        | ( ) Mucosa labial |
62. Número de dentes cariados: \_\_\_\_\_  
 63. Número de dentes restaurados com cárie: \_\_\_\_\_  
 64. Número de dentes restaurados sem cárie: \_\_\_\_\_  
 65. Número de dentes perdidos por cárie: \_\_\_\_\_  
 66. CPOD: \_\_\_\_\_  
 67. Uso de prótese removível: 0( ) Não 1( ) Parcial 2( ) Total 3( ) Parcial e total



## MARCADORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE SAÚDE E DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (análise de prontuário)

68. Qual a causa da DRC? \_\_\_\_\_
69. Diabetes: 0( ) Não 1( ) Sim
70. Hipertensão: 0( ) Não 1( ) Sim
71. Há quanto tempo faz diálise? \_\_\_\_\_ (anotar em meses)
72. Possui doenças inflamatórias? 0( ) Não 1( ) Sim **(confirmar com indivíduo e enfermeira)**
73. Qual doença inflamatória: \_\_\_\_\_ 88( ) NSA
74. Doença inflamatória referida: (código 0 para “não” e código 1 para “sim”):  
 Infeciosas (leishmaniose, doença de Chagas, paracoccidiodomicose, tuberculose; sepsse)  
 Auto-imunes (artrite reumatoide, lúpus, psoríase, doenças inflamatórias intestinais e pênfigos)  
 Alérgica (asma)  
 Aterosclerose  
 88( ) NSA
75. ICC-I: \_\_\_\_\_ **(confirmar com indivíduo e enfermeira)**

Peso do ICC	Condição clínica (ICC)
1	Infarto do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença vascular periférica Doença cérebro-vascular Demência Doença pulmonar crônica Doença do tecido conjuntivo Úlcera Doença crônica do fígado e cirrose
2	Diabetes sem complicação Hemiplegia ou paraplegia Doença renal severa ou moderada Diabetes com complicação Tumor Leucemia Linfoma
3	Doença do fígado severa ou moderada
6	Tumor maligno, metástase AIDS

Grupo etário	Pontos
0 - 49 anos	0
50 - 59 anos	1
60 - 69 anos	2
70 - 79 anos	3
80 - 89 anos	4
90 - 89 anos	5

Figura 2 - Ponderação da idade.

Resultado final equivale ao somatório dos pesos atribuídos a cada condição diagnosticada no indivíduo.

### Biomarcadores:

76. Diurese residual (apenas para os que relatam urinar diariamente):  
 0 ( ) anúrico (excreção urinária maior ou igual a 100 ml, durante 24 horas)  
 1 ( ) oligúrico (excreção urinária de 100 a 399 ml, durante 24 horas)  
 2 ( ) diurese normal (excreção urinária maior ou igual a 400 ml, durante 24 horas)
77. Pressão arterial sistólica mmHg: \_\_\_\_\_ PAS: 0( ) Normal 1( )  $\geq 140$  mmHg
78. Pressão arterial diastólica mmHg: \_\_\_\_\_ PAD: 0( ) Normal 1( )  $\geq 90$  mmHg
79. [12 m] Níveis de colesterol total mg/dL: \_\_\_\_\_ Colesterol: 0( ) Desejável [ $<200$ ] 1( ) Limítrofe [200-239] 2( ) Elevado [ $\geq 240$ ]  
 Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
80. [1 m] Níveis de ureia sérica pré-diálise mg/dL: \_\_\_\_\_ Ureia: 0( ) Normal [20-40] 1( ) Baixo [ $<20$ ] 2( ) Alto [ $>40$ ]  
 Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
81. [1 m] Níveis de ureia sérica pós-diálise mg/dL: \_\_\_\_\_ Ureia: 0( ) Normal [20-40] 1( ) Baixo [ $<20$ ] 2( ) Alto [ $>40$ ]  
 Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
82. [1 m] Níveis de creatinina sérica mg/dL: \_\_\_\_\_ Creatinina: 0( ) Normal [0,6-1,3] 1( ) Baixo [ $<0,6$ ] 2( ) Alto [ $>1,3$ ]  
 Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
83. TFG ml/min/1,73m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ (Fórmula CKD-EPI)  
 Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
84. [1 m] Níveis de potássio sérico mEq/l: \_\_\_\_\_ Potássio: 0( ) Normal [3,76-5,6] 1( ) Baixo [ $<3,7$ ] 2( ) Alto [ $>5,6$ ]  
 Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
85. [1 m] Níveis de Cálcio sérico mg/dL: \_\_\_\_\_ Cálcio: 0( ) Normal [8,4-9,5] 1( ) Baixo [ $<8,4$ ] 2( ) Alto [ $>9,5$ ]  
 Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
86. [1 m] Níveis de Fósforo sérico mg/dL: \_\_\_\_\_ Fósforo: 0( ) Normal [3,5-5,5] 1( ) Baixo [ $<3,5$ ] 2( ) Alto [ $>5,5$ ]

- Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
87. [1 m] Relação cálcio x fósforo: \_\_\_\_\_  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
88. [1 m] Kt/v (exame de sangue): \_\_\_\_\_  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
89. [1 m] TGP U/L: \_\_\_\_\_ TGP: 0( ) Normal[0-41,0] 1( ) Alterado  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
90. [1 m] Níveis de Hemoglobina g/dL: \_\_\_\_\_ Hemoglobina: 0( ) Normal 1( ) Alterado Ref.: H:<13,5; M:<12,0  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
91. [1 m] Nível de Hematócrito %: \_\_\_\_\_ Hematócrito: 0( ) Normal 1( ) Baixo 2( ) Alto Ref.: H:41-53; M:35-46  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
92. [1 m] Níveis de ferro sérico µg/dL : \_\_\_\_\_ Ferro sérico: 0( ) Normal[60-150] 1( ) Baixo[<60] 2( ) Alto[>150]  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
93. [3 m] Níveis de Fosfatase alcalina (FA) U/L: \_\_\_\_\_ FA: 0( ) Normal[30-120] 1( ) Baixo[<30] 2( ) Alto[>120]  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
94. [3 m] Níveis de Paratormônio (PTH) pg/mL: \_\_\_\_\_ PTH: 0( ) Normal[150-300] 1( ) Baixo[<150] 2( ) Alto[>300]  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
95. [3 m] Níveis de Ferritina sérica ng/mL: \_\_\_\_\_ Ferritina: 0( ) Normal 1( ) Baixo 2( ) Alto Ref.: H:30-300; M:15-250  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
96. [3 m] Níveis de proteínas totais g/dL: \_\_\_\_\_ Proteínas totais 0( ) Normal[6,4-8,3] 1( ) Baixo[<6,4] 2( ) Alto [ >8,3]  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
97. [3 m] Níveis de globulina g/dL: \_\_\_\_\_ Globulina 0( ) Normal[1,4-3,2] 1( ) Baixo[<1,4] 2( ) Alto [ >3,2]  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
98. [3 m] Glicose (diabéticos) mg/dL: \_\_\_\_\_ Glicose: 0( ) Normal[70 a 99] 1( ) Baixo[< 70] 2( ) Alto[>99]  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
99. [3 m] Níveis de albumina sérica g/dL: \_\_\_\_\_ Albumina: 0( ) Normal[3,5-5] 1( ) Baixo[<3,5] 2( ) Alto [ >5]  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
100. [3 m] Níveis séricos de alumínio µg/L: \_\_\_\_\_ Alumínio: 0( ) Normal[<20] 1( ) Alterado[>20]  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
101. [3 m] Contagem de hemácias 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>: \_\_\_\_\_ Hemácias 0( ) Normal 1( ) Baixo 2( ) Alto Ref.: H:4,5-5,9; M:4,0-5,2  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
102. [3 m] Contagem de leucócitos 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>: \_\_\_\_\_ Leucócitos 0( ) Normal[3,5-10,0] 1( ) Baixo[<3,5] 2( ) Alto[>10,0]  
Data da medida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
103. [12 m] HbsAg: 0( ) Positivo 1( ) Negativo
104. [12 m] Anti Hbs: 0( ) Positivo 1( ) Negativo
105. [12 m] Anti HCV: 0( ) Positivo 1( ) Negativo
106. [12 m] Anti HIV: 0( ) Positivo 1( ) Negativo
107. Peso interdialítico: 0( ) Sem alteração 1( ) Ganho de peso 2( ) Perda de peso
108. Diferença no peso interdialítico: \_\_\_\_\_ 88( ) NSA
109. Hospitalização nos últimos 6 meses? 0( ) Não 1( ) Sim
110. Quantas hospitalizações? 0( ) 1-2 vezes 1( ) 3-4 vezes 2( ) >5 vezes 88( ) NSA
111. Motivo da hospitalização: \_\_\_\_\_ 88( ) NSA
112. Quantos dias hospitalizado? \_\_\_\_\_ 88( ) NSA (soma referente a todas as hospitalizações dos últimos 6 meses)
113. DCV? 0( ) Ausente 1( ) Presente
114. Há quanto tempo é acompanhado ou faz tratamento da DCV? 0( ) <1 ano 1( ) 1-2 anos 2( ) 3-5 anos 4( ) >5 anos 5( ) Não é acompanhado/tratado atualmente 88( ) NSA
115. Qual a DCV? \_\_\_\_\_ 88( ) NSA
116. DCV descrita (código 0 para “não” e código 1 para “sim”):  
( ) Insuficiência cardíaca ( ) Doença vascular periférica  
( ) Doença coronariana ( ) Infarto  
( ) AVE ( ) Outra: \_\_\_\_\_  
( ) Acidente vascular periférico 88( ) NSA
117. Já fez alguma cirurgia cardiovascular? 0( ) Não 1( ) Sim

## Apêndice D - FORMULÁRIO DE PRODUÇÃO DE DADOS ESTRUTURADOS – SEGUIMENTO

### Projeto Contribuição da periodontite na Doença Renal Crônica

#### SEGUIMENTO DE 6 MESES

1. Número do prontuário: \_\_\_\_\_
2. Nome: \_\_\_\_\_
3. Óbito: 0() Não 1() Sim
4. Data do óbito: \_\_\_\_\_
5. Causa do óbito: \_\_\_\_\_
6. Progressão da função renal (redução maior ou igual a 25% da TFG, comparado à observação da linha de base. Se a TFG não se alterou ou aumentou, assinalar “não”. Se houve redução na TFG, fazer o seguinte cálculo:  $TFG \text{ (linha de base)} - TFG \text{ (seguimento)} / TFG \text{ (linha de base)} \times 100$ : 0() Não 1() Sim
7. Hospitalização nos últimos 6 meses? 0() Não 1() Sim
8. Quantas hospitalizações? 0() 1-2 vezes 1() 3-4 vezes 2() >5 vezes 88() NSA
9. Quantos dias hospitalizado? \_\_\_\_\_ 88() NSA (soma referente a todas as hospitalizações dos últimos 6 meses)

#### SEGUIMENTO DE 12 MESES

10. Óbito: 0() Não 1() Sim
11. Data do óbito: \_\_\_\_\_
12. Causa do óbito: \_\_\_\_\_
13. Progressão da função renal (redução maior ou igual a 25% da TFG, comparado à observação da linha de base. Se a TFG não se alterou ou aumentou, assinalar “não”. Se houve redução na TFG, fazer o seguinte cálculo:  $TFG \text{ (linha de base)} - TFG \text{ (seguimento)} / TFG \text{ (linha de base)} \times 100$ : 0() Não 1() Sim
14. Hospitalização nos últimos 6 meses? 0() Não 1() Sim
15. Quantas hospitalizações? 0() 1-2 vezes 1() 3-4 vezes 2() >5 vezes 88() NSA
16. Quantos dias hospitalizado? \_\_\_\_\_ 88() NSA (soma referente a todas as hospitalizações dos últimos 6 meses)

#### CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL (exame bucal)

62. Possui alguma alteração nos tecidos moles orais? 0() Não 1() Sim
63. Alteração de tecido mole visualizada (código 0 para “não” e código 1 para “sim”):
 

( ) Mancha	( ) Úlcera
( ) Placa	( ) Vesícula ou bolha
( ) Erosão	( ) Pápula ou nódulo
64. Localização da alteração de tecido mole (código 0 para “não” e código 1 para “sim”):
 

( ) Língua	( ) Fundo de sulco vestibular
( ) Assoalho bucal	( ) Lábio
( ) fundo de vestibulo	( ) Mucosa jugal
( ) Palato duro	( ) Mucosa labial
( ) Palato mole	

8. Número de dentes cariados: \_\_\_\_\_
9. Número de dentes restaurados com cárie: \_\_\_\_\_
10. Número de dentes restaurados sem cárie: \_\_\_\_\_
11. Número de dentes perdidos por cárie: \_\_\_\_\_
12. CPOD: \_\_\_\_\_
13. Uso de prótese removível: 0() Não 1() Parcial 2() Total 3() Parcial e total







Data											
Fora da referência											
<b>Alumínio (12m)</b>											
Data											
Fora da referência											
<b>Colesterol (12m)</b>											
Data											
Fora da referência											
<b>Anti HbsAg (12m)</b>											
Data											
Fora da referência											
<b>Ant Hbs (12m)</b>											
Data											
Fora da referência											
<b>Anti HCV (12m)</b>											
Data											
Fora da referência											
<b>Anti HIV</b>											
Data											
Fora da referência											

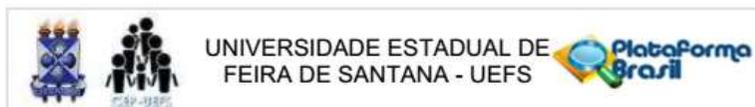
Coletar em cada mês a medida da data correspondente ao dia de realização do exame bucal

<sup>b</sup>Mensal no primeiro ano e semestral após isso.

COMPLICAÇÃO	CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO	6 meses	12 meses
Anemia	Hemoglobina <13.0 g/dl (<130 g/l) em homens e <12.0 g/dl (<120 g/l) em mulheres (Fonte: KDIGO, 2013)	0( ) Ausente 1( ) Presente	0( ) Ausente 1( ) Presente
Distúrbio mineral-ósseo	Cálcio: valores inferiores a 8,4 mg/dL (NKF, 2003) Fósforo: valores superiores a 5,5 mg/dL (NKF, 2003) Fosfatase Alcalina: valores fora do intervalo 65-300 U/L (USP, 2016) PTH intacto: valores acima de 300 pg/ml (SBN, 2013; KDIGO, 2013) A alteração de PTH associada a alteração de ao menos um dos demais indicadores será considerada a presença de distúrbio mineral-ósseo.	0( ) Ausente 1( ) Presente	0( ) Ausente 1( ) Presente
Desnutrição energético-proteica	Peso: IMC < 23.6 a 24.0 kg/m <sup>2</sup> (NKF, 2002) Albumina sérica <3,5g/dL (NKF, 2002; KDIGO, 2013) A alteração de ao menos um dos marcadores será considerada para diagnóstico da presença de desnutrição.	0( ) Ausente 1( ) Presente	0( ) Ausente 1( ) Presente
DCV	<b>Diagnóstico de insuficiência cardíaca, doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica ou infarto. Dados obtidos na entrevista com o indivíduo e validados com o prontuário do mesmo.</b>	<b>0( ) Ausente 1( ) Presente</b> <b>Qual? _____</b>	<b>0( ) Ausente 1( ) Presente</b> <b>Qual? _____</b>

**ANEXOS**

## Anexo A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A contribuição da periodontite na doença renal crônica

Pesquisador: ISAAC SUZART GOMES FILHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50653015.1.0000.0053

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Feira de Santana

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.418.672

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa proposto por Suélem Maria Santana Pinheiro Ferreira (pesquisadora colaboradora), Isaac Suzart Gomes Filho (pesquisador responsável) e Maria Isabel Pereira Vianna (pesquisadora colaboradora), envolvendo o Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar da Universidade Estadual de Feira de Santana (NUPPIIM-UEFS) e o Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC-UFBA). O referido projeto é composto por três subprojetos, entre os quais um de Doutorado.

Segundo os autores, "A doença periodontal é apontada como resultado de um processo complexo, que envolve diversos fatores, desde a ação bacteriana nos tecidos periodontais até a resposta imunológica do hospedeiro frente aos patógenos", tendo por consequência "o desencadeamento de uma reação inflamatória local, que progride na direção da destruição dos tecidos de sustentação do dente, o periodonto, ocasionalmente culminando na perda do elemento dentário" (Projeto completo, p. 06). Acrescentam eles que "Na literatura, uma relação bidirecional começa a ser delineada entre a periodontite e [a doença renal crônica (DRC)], embora ainda não bem definida ou consensual" (Projeto completo, p. 03).

Caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais na estrutura renal, ou Filtração

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460  
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA  
 Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 1.418.672

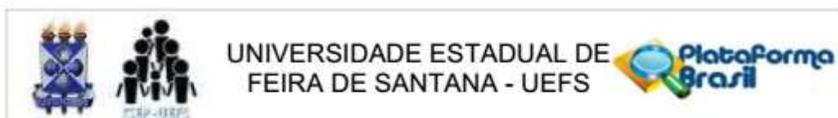
Glomerular, a DRC "vem assumindo o status de problema de saúde pública, sobretudo ante a tendência de acometimento crescente no Brasil e em todo o mundo. Como agravante, trata-se de uma doença silenciosa na fase inicial, o que dificulta o seu diagnóstico precoce" (Projeto completo, p. 04).

Diante do exposto, os autores formulam "a seguinte pergunta de investigação: a periodontite contribui na progressão da DRC? Assim, desvelar e compreender tais relações pode fundamentar a adoção de práticas que contribuam para melhor abordagem da DRC, possibilitando maior sobrevida e qualidade de vida aos pacientes com quadros dessa natureza" (Projeto completo, p. 03-04).

Dessa forma, os autores buscam desenvolver "uma investigação epidemiológica com desenho misto, que pretende delinear a possível associação entre periodontite e DRC, propondo para isso a realização de três abordagens investigativas. Inicialmente será realizada revisão sistemática e meta-análise, para sumarizar as evidências existentes na atualidade, disponíveis na literatura científica, e o peso das mesmas na direção de associação entre os eventos acima descritos (sub-projeto 1). Em outra abordagem, será realizado um estudo transversal (sub-projeto 2), para estimar a associação entre a periodontite e a gravidade da DRC, com pacientes acompanhados em centros de referência em DRC, o qual funcionará como um estudo de linha de base para o estudo de coorte a ser desenvolvido posteriormente. Ademais, será realizado seguimento de indivíduos com DRC, para avaliar a influência da periodontite nas complicações e progressão desta doença, bem como na qualidade de diálise (sub-projeto 3)" (Projeto completo, p. 11). A metodologia apresenta-se bem delineada nos três subprojetos, os quais têm cronogramas específicos.

Participarão da pesquisa 688 pacientes de "estabelecimentos de saúde integrantes da linha de cuidado à pessoa com DRC, na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. Em Feira de Santana, duas instituições são cadastradas ao CNES, como unidades de atenção especializada em DRC: Clínica Senhor do Bonfim (CSB) e Instituto de Urologia e Nefrologia de Feira de Santana (IUNE)" (Projeto completo, p. 15). O pesquisador responsável esclarece ainda que "Anteriormente ao início da coleta de dados, os pesquisadores estarão presentes na clínica de hemodiálise para criação do vínculo inicial com os pacientes e profissionais do serviço, divulgação da pesquisa e sensibilização do público-alvo quanto a importância de sua participação. Posteriormente, quando tiver início o processo de coleta de dados, os participantes serão

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460  
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA  
 Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 1.418.672

abordados ao chegarem à clínica de hemodiálise. Nessa abordagem, será ratificada a metodologia da pesquisa, seus objetivos, justificativa, riscos e benefícios, voluntariedade da participação, pesquisadores responsáveis e assistência no caso de dúvidas ou danos" (Informações básicas/Plataforma Brasil, p. 03; Projeto completo, p. 16).

O Orçamento está estimado em R\$ 11.607,22 e informa as instituições que darão contrapartida.

Objetivo da Pesquisa:

**PRIMÁRIO:** "Investigar a contribuição da periodontite na progressão da doença renal crônica (DRC)" (Informações básicas/Plataforma Brasil, p. 03; Projeto completo, p. 05).

**SECUNDÁRIOS:** "Mensurar a associação da condição periodontal com a gravidade da DRC. • Avaliar se a periodontite eleva a incidência de complicações da DRC. • Verificar se a periodontite reduz o tempo livre de complicações da DRC. • Investigar se há associação entre periodontite e a progressão da DRC. • Averiguar se a periodontite está associada com a qualidade da diálise em pacientes com DRC" (Informações básicas/Plataforma Brasil, p. 03; Projeto completo, p. 05).

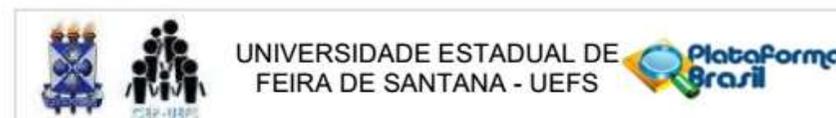
**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos e benefícios estão claros, seja no Projeto Completo, seja no TCLE.

**RISCOS:** "Os riscos existentes em participar da pesquisa são: possibilidade se sentir constrangido ao responder determinadas perguntas ou revelar as informações do seu prontuário; possibilidade de sentir algum desconforto durante o exame bucal. No entanto, os pesquisadores reforçam que haverá sigilo das informações fornecidas e cautela na avaliação da boca, interrompendo o exame quando se fizer necessário, para que o(a) sr.(a) se sinta mais confortável. Caso haja algum dano e se comprove que o mesmo teve origem nos procedimentos dessa pesquisa, haverá assistência ao(à) sr.(a) pelo mesmo, incluindo indenização, quando couber" (TCLE).

"Os riscos existentes em participar da pesquisa são: possibilidade se sentir constrangido ao responder determinadas perguntas ou revelar as informações do seu prontuário; possibilidade de sentir algum desconforto durante o exame bucal. No entanto, os pesquisadores reforçam que haverá sigilo das informações fornecidas e cautela na avaliação da boca, interrompendo o exame quando se fizer necessário, para que o participante se sinta mais confortável. Haverá o comprometimento dos pesquisadores em minorar qualquer risco físico, mental ou social. Além disso, todas as normas de biossegurança serão criteriosamente respeitadas em todas as fases do

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460  
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA  
 Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 1.418.672

processo. Quaisquer cuidados adicionais que se fizeram necessários em função da característica do grupo, da morbidade estudada ou dos procedimentos metodológicos serão tomados" (Informações básicas/Plataforma Brasil, p. 03).

**BENEFÍCIOS:** "Os benefícios da realização desta pesquisa são: conhecer a condição bucal do paciente renal crônico; verificar se a periodontite se relaciona com mais complicações da doença renal crônica; estudar se a periodontite se relaciona com a progressão da doença renal crônica; fornecer subsídios para planejamento do cuidado ao paciente renal crônico, de forma a aumentar sua qualidade de vida; promover a reflexão sobre a necessidade de ter uma equipe de saúde bucal no acompanhamento de pacientes renais crônicos. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada, e serão realizadas palestras na Clínica Senhor do Bomfim para que os pacientes tenham acesso às informações produzidas. Além disso, o(a) sr.(a) receberá o relatório individual da condição visualizada no seu exame bucal. Será também entregue, para a Clínica Senhor do Bomfim, o relatório detalhado dos resultados obtidos, para que os profissionais possam utilizá-lo de modo a melhorar o cuidado ofertado aos seus pacientes" (TCLE).

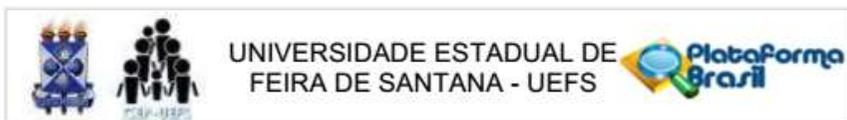
Ainda refere no Projeto Completo (p.29-30), que "serão abordados os principais fatores de risco para doenças bucais, através de escovação supervisionada, aplicação tópica de flúor e orientações sobre o consumo de alimentos ricos em açúcar. Para desenvolvimento dessas atividades, todos os recursos necessários, tais como kits de higiene oral, fluoretos, material educativos etc, serão disponibilizados pelo pesquisador. Ademais, todos os indivíduos examinados receberão um relatório da sua condição bucal, e casos específicos que demandem tratamento odontológico, quando houver liberação médica, serão orientados a procurar a clínica-escola de odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana".

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Esta descrito de forma clara, coerente, apresenta magnitude social, com fundamentação teórica e justificativa plausíveis. Utiliza referências atualizadas e adequadas. A pesquisa encontra-se bem delineada, com metodologia adequada para os objetivos propostos e com viabilidade ética.

No tópico sobre a coleta de dados, os pesquisadores informam que "A coleta de dados será realizada no próprio ambiente do estabelecimento de saúde de cuidado à DRC, por examinadores devidamente treinados, utilizando formulário de coleta construído especificamente para tal"

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460  
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA  
 Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 1.418.672

(Projeto completo, p. 16).

O pesquisador responsável esclarece que "Todo processo de coleta de dados, incluindo as fases de entrevista, exame bucal e análise do prontuário, será realizado pelos próprios pesquisadores" (Informações básicas/Plataforma Brasil, p. 03; Projeto completo, p. 16). E acrescenta no TCLE que "Toda a coleta de dados será realizada na clínica Senhor do Bomfim, no dia da sua terapia de diálise, pelos próprios pesquisadores, que serão devidamente treinados".

O pesquisador informa, no TCLE, que "Caso haja demanda por tratamento odontológico, e o seu médico autorize, o Sr.(a) poderá ser encaminhado(a) para a clínica escola de odontologia, da Universidade Estadual de Feira de Santana". Foi incluída, conforme explicita o pesquisador responsável em carta-resposta, também anuência dessa clínica-escola de odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana informando ciência sobre o encaminhamento da demanda.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os documentos obrigatórios, atendendo, dessa forma, às exigências da Resolução 466/12.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

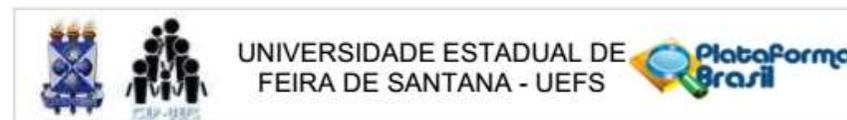
Após o atendimento das pendências, o Projeto está aprovado para execução, pois atende aos princípios bioéticos para pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 466/12 (CNS).

Considerações Finais a critério do CEP:

Tenho muita satisfação em informar-lhe que seu Projeto de Pesquisa satisfaz às exigências da Res. 466/12. Assim, seu projeto foi Aprovado, podendo ser iniciada a coleta de dados com os participantes da pesquisa conforme orienta o Cap. X.3, alínea a - Res. 466/12. Relembro que conforme institui a Res. 466/12, Vossa Senhoria deverá enviar a este CEP relatórios anuais de atividades pertinentes ao referido projeto e um relatório final tão logo a pesquisa seja concluída. Em nome dos membros CEP/UEFS, desejo-lhe pleno sucesso no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano, este CEP aguardará o recebimento dos referidos relatórios.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460  
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA  
 Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 1.418.672

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_619123.pdf	14/01/2016 11:08:47		Aceito
Outros	Anuencia_Extensao_UEFS.pdf	14/01/2016 11:06:57	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	14/01/2016 11:00:04	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo_corrigido.pdf	10/01/2016 22:31:09	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	10/01/2016 22:29:55	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP.pdf	03/11/2015 16:41:39	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Orçamento	Gastos.pdf	03/11/2015 16:40:25	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Outros	Instumentos.pdf	03/11/2015 16:39:54	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Outros	AutoCSB.jpg	03/11/2015 16:39:12	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DecPesquisadores.jpg	03/11/2015 16:38:30	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/11/2015 16:36:27	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/11/2015 16:35:54	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Outros	AutolUNE.jpg	03/11/2015 16:34:42	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	03/11/2015 16:33:33	ISAAC SUZART GOMES FILHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460  
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA  
 Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 1.418.672

FEIRA DE SANTANA, 22 de Fevereiro de 2016

---

Assinado por:  
JEAN MARCEL OLIVEIRA ARAUJO  
(Coordenador)

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS  
Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460  
UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA  
Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br