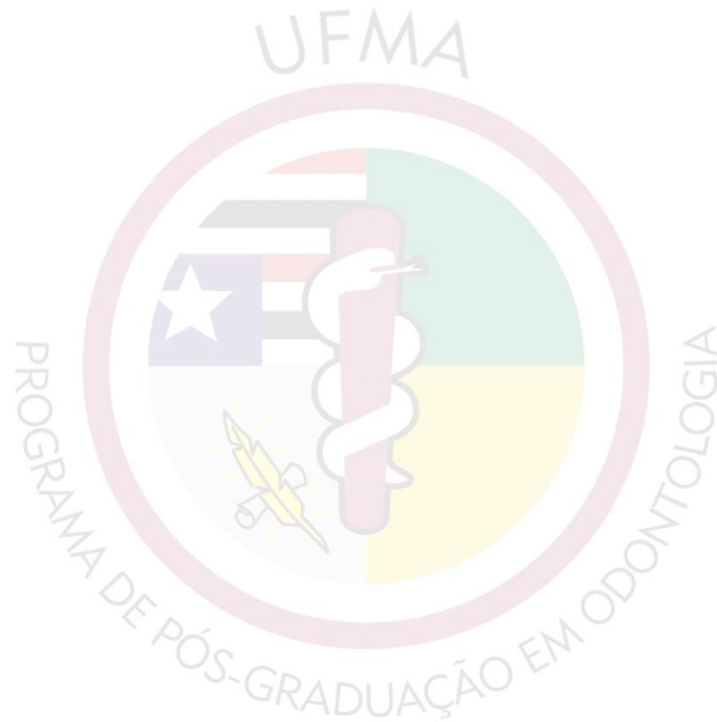




UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO



**CONDIÇÃO PERIODONTAL E
BIOMARCADORES SÉRICOS EM
INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS
RENAIS**



**SÃO LUÍS
2018**

SAMIRA VASCONCELOS GOMES

**CONDIÇÃO PERIODONTAL E BIOMARCADORES SÉRICOS EM INDIVÍDUOS
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Amaral Pereira.

SÃO LUÍS

2018

Vasconcelos Gomes, Samira.

Condição periodontal e biomarcadores séricos em indivíduos transplantados renais./ Samira Vasconcelos Gomes – 2018.

68 f.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Amaral Pereira.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Odontologia/ CCBS, Universidade Federal do Maranhão, UFMA, 2018.

1. Insuficiência renal crônica. 2. Transplante de rim. 3. Doenças periodontais.
4. Biomarcadores. I. Amaral Pereira, Antonio Luiz. II. Título.

SAMIRA VASCONCELOS GOMES

**CONDIÇÃO PERIODONTAL E BIOMARCADORES SÉRICOS EM INDIVÍDUOS
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Mestrado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia 10/12/2018, considerou a candidata:

APROVADO

REPROVADO

Prof. Dr. Antonio Luiz Amaral Pereira
Universidade Federal do Maranhão
(Orientador)

Prof. Dr. José Carlos Elias Mouchrek Júnior
Universidade CEUMA

Profa. Dra. Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Luciana Salles Branco de Almeida
Universidade Federal do Maranhão
(Suplente)

Profa. Dra. Andréa Martins Melo Fontenele
Universidade Federal do Maranhão
(Suplente)

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, Douglas Jr. e Simone, pelo amor e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Como de costume, mas não pelo costume, agradeço primeiramente a **Deus**, pois todas as vezes que me peguei pensando negativamente, que não conseguiria, entreguei nas mãos Dele e fui conduzida ao sucesso.

Aos meus pais, **Douglas Adler Gomes Júnior** e **Simone Vasconcelos Gomes**, e a minha irmã, **Janaína Vasconcelos Gomes**, responsáveis por tudo que hoje sou, e que não descansaram na torcida pela minha vitória, me conduzindo com muito carinho, sem medir esforços, para que eu chegasse nessa etapa de minha vida.

Ao **Prof. Dr. Antonio Luiz Amaral Pereira**, por ter me dado à oportunidade de ser sua orientanda de mestrado; pelos ensinamentos guiados por sua experiência; por sempre entender meu estresse, e me dar suporte, atenção e conforto com suas palavras carinhosas, sempre disponível a me acolher; pelas revisões e incentivo; e por sua contribuição imprescindível para o desenvolvimento deste trabalho.

À minha colega **Danila Lorena Nunes dos Santos** pelo auxílio sem o qual não seria possível a realização desta pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues**, por ter sido uma importante ferramenta na concretização desse trabalho, pelas dicas, conselhos e toda atenção a mim concedida.

Aos professores do quadro do **Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA)** e convidados, pelas infinitas contribuições para minha formação científica e profissional.

Aos meus colegas da querida **Turma IX** de Mestrado do PPGO da UFMA, pela troca de conhecimentos e convivência afetuosa que tornaram mais fáceis e prazerosos os obstáculos que enfrentamos.

Aos **voluntários** pela ajuda e compromisso, e sem os quais este trabalho perderia a viabilidade.

Aos meus **amigos e familiares**, por entenderem minha ausência nesses dias de trabalho árduo, por compartilharem comigo esse sonho, pela amizade e pelos momentos inesquecíveis.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram ou torceram pela concretização desta pesquisa e pelo meu sucesso.

AGRADECIMENTOS

À **Universidade Federal do Maranhão**, por meio da reitora Profa. Dra. Nair Portela, por minha formação e amparo profissional.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão**, na pessoa da coordenadora Profa. Dra. Cecilia Claudia Costa Ribeiro, pela solicitude e competência.

Ao **Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão**, sob a coordenação da Profa. Dra. Rosana Casanovas, pelo suporte físico e técnico.

Ao **Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA)**, pelo auxílio e disponibilidade na coleta de dados dos transplantados renais.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo apoio financeiro.

“O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período mais difícil da vida de alguém.”

Dalai Lama

RESUMO

Estudos associam a doença periodontal à doença renal crônica (DRC). Objetivou-se analisar a possível relação entre condição periodontal e biomarcadores séricos (cálcio, fósforo, sódio, potássio, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, glicemia em jejum, triglicérides, colesterol total, transaminase glutâmico-oxalacética, transaminase glutâmico-pirúvica, creatinina e ureia) em indivíduos transplantados renais. Trinta e sete transplantados renais entre 2016 e 2017 do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão com pelo menos seis meses de transplante foram incluídos neste estudo transversal. A condição periodontal foi verificada por meio da avaliação dos parâmetros periodontais, incluindo profundidade de sondagem (PS), nível gengival (NG) e nível de inserção clínica (NIC), em seis sítios, além do índice de sangramento gengival (ISG) e índice de placa visível (IPV). Os indivíduos foram divididos em dois grupos de acordo com a presença de periodontite crônica (PC), considerando pelo menos um sítio com $NIC \geq 4$ mm e $PS \geq 4$ mm. Os biomarcadores séricos foram obtidos dos prontuários respeitando o intervalo máximo de sete dias entre o exame periodontal e a coleta de sangue. Foi realizada análise comparativa entre os grupos e análise de correlação entre medidas periodontais e marcadores séricos, utilizando-se o SPSS 17.0 (IBM, Chicago, IL, USA), adotando-se nível de significância de 5%. O grupo com PC apresentou média mais elevada de leucócitos ($P = 0,025$). Verificou-se correlação inversa entre ISG e sódio ($R_s = -0,40$; $P = 0,040$). IPV teve correlação direta com glicemia em jejum ($R_s = 0,50$; $P = 0,001$) e triglicérides ($R_s = 0,35$; $P = 0,047$). Observou-se correlação inversa entre o percentual de sítios com $NIC > 4$ mm e creatinina ($R_s = -0,32$; $P = 0,050$). O percentual de sítios com $PS > 4$ mm apresentou correlação inversa com hemoglobina ($R_s = -0,36$; $P = 0,027$), hematócrito ($R_s = -0,42$; $P = 0,008$) e glicemia em jejum ($R_s = -0,42$; $P = 0,009$). Foi encontrada correlação entre biomarcadores séricos estudados e parâmetros clínicos periodontais nos indivíduos transplantados renais.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica. Transplante de rim. Doenças periodontais. Biomarcadores.

ABSTRACT

Studies associate periodontal disease with chronic kidney disease (CKD). The objective of this study was to analyze the possible relationship between periodontal condition and serum biomarkers (calcium, phosphorus, sodium, potassium, hemoglobin, hematocrit, leukocytes, platelets, fasting glucose, triglycerides, total cholesterol, glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, creatinine and urea) in renal transplant recipients. Thirty-seven renal transplants between 2016 and 2017 of the University Hospital of the Federal University of Maranhão with at least six months of transplantation were included in this cross-sectional study. The periodontal condition was verified by means of the evaluation of periodontal parameters, including probing depth (PD), gingival level (GL) and clinical attachment level (CAL), in six sites, besides the gingival bleeding index (GBI) and visible plaque index (VPI). The individuals were divided into two groups according to the presence of chronic periodontitis (CP), considering at least one site with $CAL \geq 4$ mm and $PD \geq 4$ mm. Serum biomarkers were obtained from the medical records respecting the maximum interval of seven days between periodontal examination and blood collection. Comparative analysis between groups and correlation analysis between periodontal measurements and serum markers were performed, using SPSS 17.0 (IBM, Chicago, IL, USA), adopting a significance level of 5%. The CP group had a higher mean of leukocytes ($P = 0.025$). There was an inverse correlation between GBI and sodium ($R_s = -0.40$, $P = 0.040$). VPI had a direct correlation with fasting glycemia ($R_s = 0.50$, $P = 0.001$) and triglycerides ($R_s = 0.35$, $P = 0.047$). There was an inverse correlation between the percentage of sites with $CAL > 4$ mm and creatinine ($R_s = -0.32$, $P = 0.050$). The percentage of sites with $PD > 4$ mm presented an inverse correlation with hemoglobin ($R_s = -0.36$, $P = 0.027$), hematocrit ($R_s = -0.42$, $P = 0.008$), and fasting glycemia ($R_s = -0.42$; $P = .009$). Correlation between serum biomarkers studied and periodontal clinical parameters was found in renal transplant recipients.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic. Kidney Transplantation. Periodontal Diseases. Biomarkers.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Doença Renal Crônica (DRC)	10
1.2 DRC e Transplante Renal no mundo	11
1.3 DRC e Transplante Renal no Brasil.....	12
1.4 DRC, Doença Periodontal (DP) e Biomarcadores séricos.....	16
2. CAPÍTULO I	18
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
REFERÊNCIAS	38
APÊNDICE A – Termo de Consetimento Livre e Esclarecido.....	42
APÊNDICE B – Ficha Clínica	44
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	48
ANEXO B – Diretrizes para publicação de trabalhos na Journal of Oral Diseases	52

1. INTRODUÇÃO

Vários estudos associam a doença periodontal a doenças sistêmicas, tais como diabetes mellitus (PRESHAW et al., 2012), doença cardiovascular (HADA et al., 2015), artrite reumatoide (MONTGOMERY et al., 2015), doença respiratória (SHARMA & SHAMSUDDIN, 2011; SI et al., 2012), obesidade (GORMAN et al., 2012) e doença renal crônica (BASTOS et al., 2011; CHEN et al., 2011; GRUBBS et al., 2011; IOANNIDOU & SWEDE, 2011; BRITO et al., 2012). Enquanto evidências científicas têm sinalizado para associações entre concentrações de biomarcadores séricos e doenças bucais em pacientes sob hemodiálise (RAHMATI et al., 2002; KSHISAGAR et al., 2005; CHEN et al., 2006; RODRIGUES et al., 2014), verificou-se escassez de pesquisas com o intuito de analisar essa relação nos pacientes transplantados renais, tornando-se objetivo de nosso interesse.

1.1 Doença Renal Crônica (DRC)

Os rins são órgãos complexos fundamentais para a manutenção da homeostase do meio interno do corpo humano, desempenhando funções endócrinas e urinárias. Dessa forma, a queda progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), que é o melhor indicador da função renal disponível mundialmente, observada no curso da DRC, leva ao comprometimento de todos os outros órgãos do organismo (OBRADOR & PEREIRA, 2002; KDIGO, 2013).

As diretrizes internacionais atuais definem a DRC como função renal diminuída, demonstrada pela TFG abaixo de 60 mL/min por 1,73 m² e/ou por outros marcadores de dano renal, como albuminúria, com duração mínima de três meses, independentemente da causa subjacente (Figura 1). Quando a TFG é inferior a 15 mL/min por 1,73m² (categoria G5, Figura 1), caracteriza-se o estágio final da DRC, em que a função renal já não é capaz de sustentar a vida em longo prazo (KDIGO, 2013).

Levey e Coresh, 2012				Estágios da Albuminúria (mg/g)				
				A1		A2		A3
				Normal		Alto		Nefrótico
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
Taxa de filtração glomerular TFG (mL/min/1,73m ²)	G1	Normal	>105	Sem DRT	Sem DRT	Moderado risco de DRT	Alto risco de DRT	Altíssimo risco ou com DRT
			90-104	Sem DRT	Sem DRT	Moderado risco de DRT	Alto risco de DRT	Altíssimo risco ou com DRT
	G2	Leve	75-89	Sem DRT	Sem DRT	Moderado risco de DRT	Alto risco de DRT	Altíssimo risco ou com DRT
			60-74	Sem DRT	Sem DRT	Moderado risco de DRT	Alto risco de DRT	Altíssimo risco ou com DRT
	G3a	Moderado - leve	45-59	Moderado risco de DRT	Moderado risco de DRT	Alto risco de DRT	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT
	G3b	Moderado - grave	30-44	Alto risco de DRT	Alto risco de DRT	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT
	G4	Grave	15-29	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT
	G5	Falência renal	<15	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT	Altíssimo risco ou com DRT

Figura 1. Estágios da DRC (Adaptado de Levey & Coresh, 2012).

Diabetes e hipertensão são as principais causas da DRC em todos os países de renda alta e média e em muitos países de baixa renda. O diabetes responde por 30 a 50% de toda a DRC e afeta 285 milhões (6,4%) de adultos em todo o mundo, embora esse número deva aumentar em 69% nos países de alta renda e 20% nos países de baixa e média renda, até 2030 (WEBSTER et al., 2017).

Entre as modalidades utilizadas no tratamento da falência renal ou doença renal crônica terminal (DRCT) estão terapia de reposição renal (na forma de diálise e transplante renal), e tratamento conservador (também chamado de tratamento paliativo ou não dialítico) (WEBSTER et al., 2017). Apesar da hemodiálise ser o principal método de tratamento, o transplante renal apresenta melhor expectativa e qualidade de vida para os indivíduos. (LEVEY & CORESH, 2012; KDIGO, 2013).

1.2 DRC e Transplante Renal no mundo

A incidência e prevalência da DRCT variam no mundo. Mais de 80% dos indivíduos que recebem tratamento para DRCT residem em países com uma grande população idosa com acesso a cuidados de saúde. Diferenças mundiais na incidência e prevalência de DRC são menos claras porque os dados são principalmente de estudos de

coorte, que rastreiam populações heterogêneas e estimam a TFG usando fórmulas variadas. Apesar dessas limitações, a prevalência de DRC é consistentemente relatada em cerca de 11% em países de alta renda, incluindo os Estados Unidos da América e a Austrália (WEBSTER et al., 2017).

Incidência, prevalência e progressão da DRC também alteram dentro dos países de acordo com a classe social. As pessoas por dentro do quartil socioeconômico mais baixo têm um risco 60% maior de DRC progressiva do que aquelas no quartil mais alto (WEBSTER et al., 2017).

A maioria das pessoas que chegam à DRCT é tratada com hemodiálise ou diálise peritoneal, com uma prevalência global de 280 por milhão de pessoas, em comparação com 65 por milhão de pessoas que têm um transplante renal em funcionamento. A sobrevida em cinco anos de pessoas com DRCT em diálise é entre 13% e 60% menor do que na população geral de idades semelhantes (NORDIO et al., 2012).

Aproximadamente 56% das pessoas com DRCT em diálise estão ativas à espera de um transplante renal, mas a procura excede a disponibilidade; assim, apenas 25% recebem um transplante, enquanto 6% morrem esperando por um transplante a cada ano (WEBSTER et al., 2017). Comparando os resultados de pessoas tratadas com diálise com receptores de transplante renal, uma revisão sistemática de 110 estudos de coorte realizada por Tonelli et al. (2011) encontrou redução na mortalidade, eventos cardiovasculares e melhor qualidade de vida relatada entre os indivíduos que receberam um transplante renal.

1.3 DRC e Transplante Renal no Brasil

O inquérito nacional da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) estima que o número total de indivíduos em diálise crônica no país em 1º de julho de 2016 foi de 122.825 pessoas. Este número representa um aumento de 31,5 mil indivíduos nos últimos cinco anos (91.314 em 2011). Houve um aumento anual médio no número de indivíduos de 6,3% nos últimos cinco anos (SESSO et al., 2017).

As estimativas populacionais do Brasil e de cada região do país utilizadas nos cálculos de taxas de prevalência e de incidência apresentados a seguir foram feitas a partir de estimativas atualizadas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para 1º de julho de 2016. A taxa de prevalência de tratamento dialítico crônico em 2016 foi de 596 indivíduos por milhão da população (pmp), variando por região entre 344 indivíduos pmp na

região Norte a 700 indivíduos pmp na região Sudeste, sendo 484 no Nordeste (Figura 2). A taxa de prevalência global aumentou em relação a 2015 (544/pmp), e tem havido tendência a permanente crescimento anual (SESSO et al., 2017).

A Tabela 1 mostra estimativas do número total e das taxas de prevalência por estado em 1/7/2016, notando-se que o maior número de indivíduos faz diálise crônica em São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Bahia; e taxas maiores que 700 indivíduos/pmp em Roraima, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Rondônia e Distrito Federal. O estado do Maranhão apresentou 1.855 indivíduos em diálise crônica em 2016, representando uma taxa de 267 indivíduos/pmp (SESSO et al., 2017).

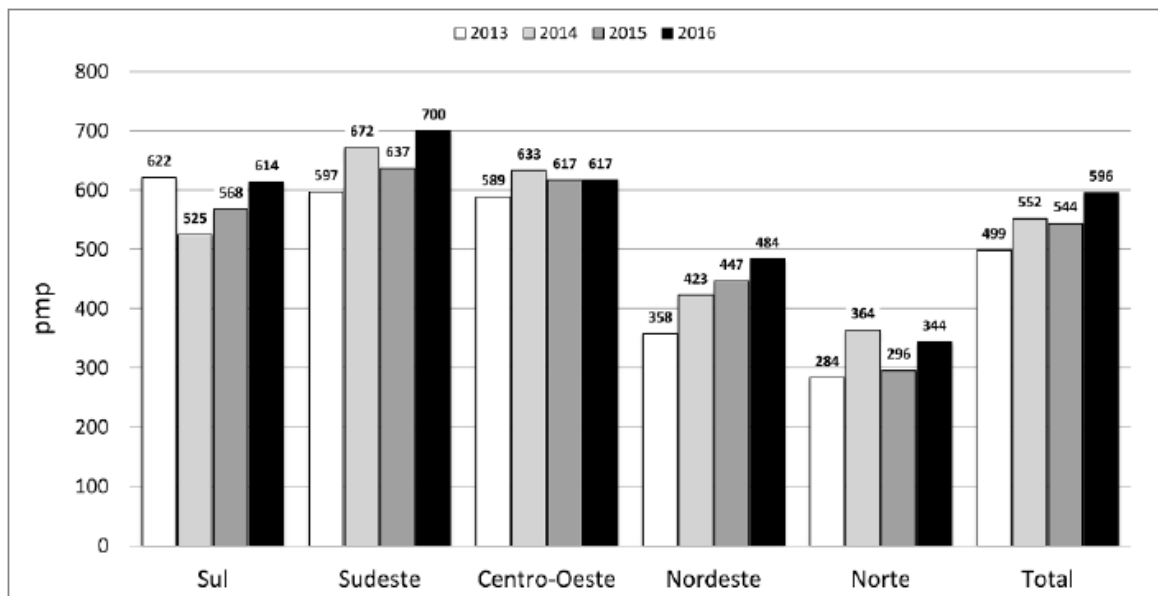


Figura 2. Prevalência estimada de indivíduos em diálise crônica no Brasil, por região, 2013-2016 (SESSO et al., 2017).

Tabela 1. Número de indivíduos em tratamento dialítico crônico e prevalência estimada por estado em 1/7/2016 (SESSO et al., 2017).

Estado	Número de indivíduos	Taxa de prevalência/ pmp
Acre	68	83
Alagoas	1.606	478
Bahia	8.227	539
Ceará	4.551	508
Distrito Federal	2.172	730
Espírito Santo	2.141	539
Goiás	3.969	593
Maranhão	1.855	267
Minas Gerais	16.499	786
Mato Grosso do Sul	1.818	678
Mato Grosso	1.776	537
Pará	3.120	377
Paraíba	1.227	307
Pernambuco	5.152	548
Piauí	1.674	521
Paraná	7.299	649
Rio de Janeiro	12.694	763
Rio Grande do Norte	2.003	576
Rondônia	1.148	742
Roraima	408	793
Rio Grande do Sul	6.695	593
Santa Catarina	3.285	475
São Paulo	28.716	642
Sergipe	1.013	447
Tocantins	625	408

Estimativa não pôde ser feita para os estados do Amazonas e Amapá por falta de dados.

Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) o número de indivíduos ativos em fila de espera para transplante renal era 21.264 em dezembro de 2016, e 21.059 em dezembro de 2017; o Maranhão apresentava 165 indivíduos esperando por um transplante renal em dezembro de 2016 e 112 em dezembro de 2017 (ABTO, 2016; ABTO, 2017).

Nos últimos 10 anos houve crescimento progressivo no número de transplantes renais realizados no Brasil, com 3.462 em 2007 e 5.929 em 2017, conforme ilustrado na Figura 3. Em conformidade com os dados nacionais, o Maranhão apresentou aumento, ainda que discreto, no número de transplantes renais realizados nos últimos 10 anos, com 34 em 2007 e 47 em 2017 (Figura 4), exibindo pico em 2015 com 61 transplantes realizados, ano em que contava com duas equipes realizando esse tipo de transplante no estado atuando na Unidade Presidente Dutra do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) (ABTO, 2007-2017).

O número estimado de óbitos no Brasil em 2016 foi de 22.337, correspondendo a uma taxa de mortalidade bruta de 18,2% durante esse ano (SESSO et al., 2017).

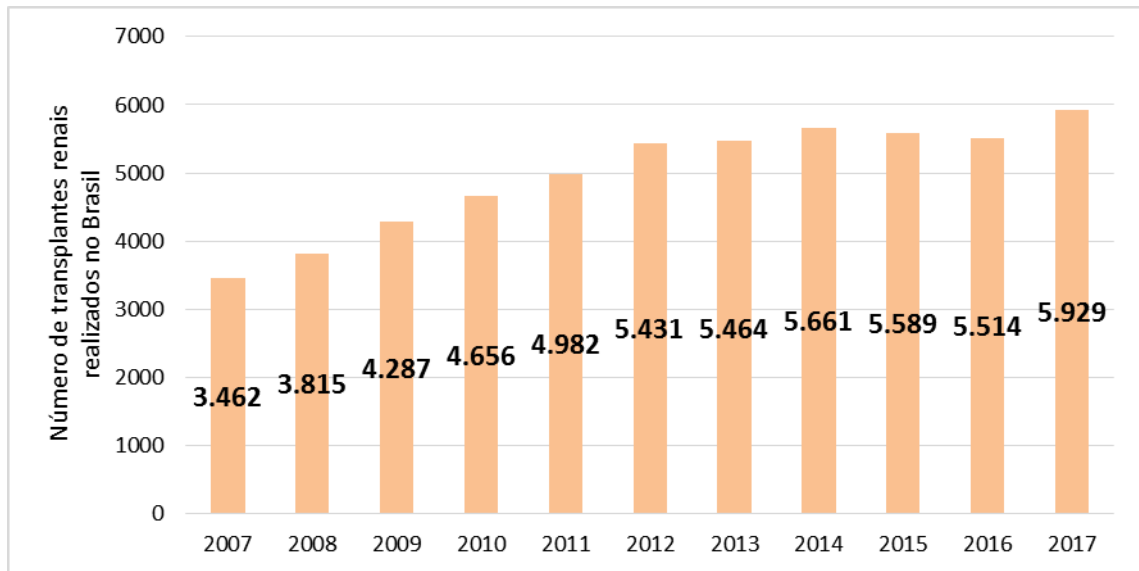


Figura 3. Número anual de transplantes renais realizados no Brasil (Adaptado de ABTO, 2017).

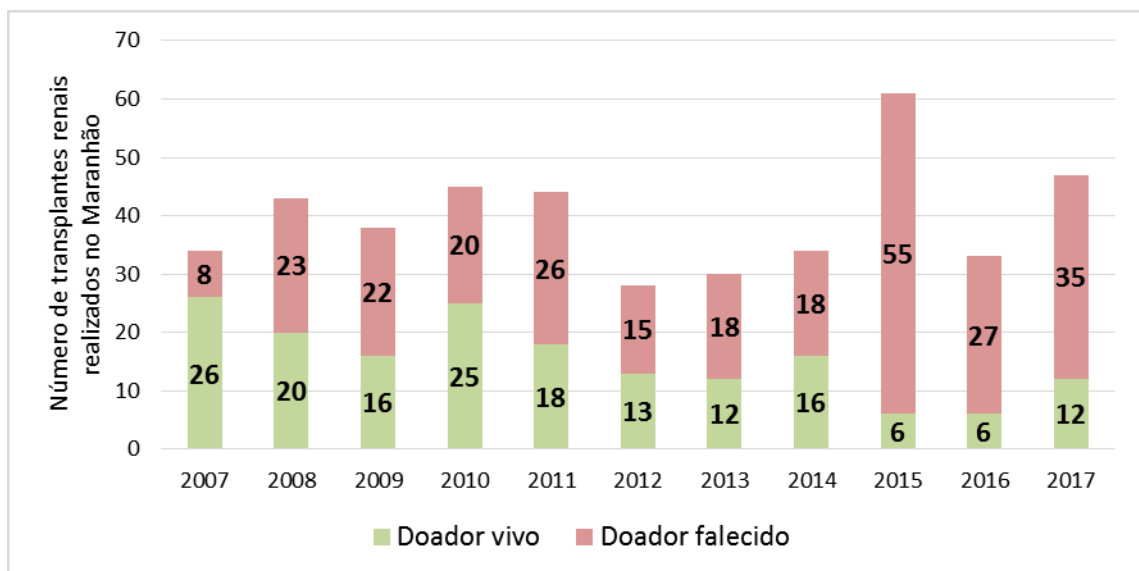


Figura 4. Número anual de transplantes renais realizados no Maranhão conforme tipo de doador (Baseado nos dados da ABTO de 2007-2017).

1.4 DRC, Doença Periodontal (DP) e Biomarcadores séricos

Com o aumento do número de indivíduos com DRC, verifica-se a necessidade de cuidados de saúde bucal (PROCTOR et al., 2009). Esse fato torna-se relevante visto que foi verificada elevada prevalência de DP em indivíduos com DRC (SOUZA et al., 2005; BASTOS et al., 2011; CHEN et al., 2011; GRUBBS et al., 2011; IOANNIDOU & SWEDE, 2011; BRITO et al., 2012).

DP se refere a desordens inflamatórias resultantes da interação de fatores etiológicos heterogêneos, incluindo a formação de um complexo biofilme subgingival composto por microbiota patogênica, modulações sociais e comportamentais e características genéticas do hospedeiro (PAGE et al, 1997; HERNÁNDEZ et. al., 2011), que desencadeiam resposta imune inflamatória; resultando em destruição dos tecidos que rodeiam e suportam os dentes, e, eventualmente, no tecido ósseo, ocasionando a perda dentária (LOE, THEILADE & JENSEN, 1965; PAGE et al, 1997; BRITO et al., 2012; SILVA et. al., 2015).

Bactérias periodontopatogênicas causam destruição dos tecidos periodontais de suporte tanto de forma direta, através da ação de seus componentes, particularmente o lipopolissacarídeo (LPS) presente na parede celular das bactérias gram-negativas, e ainda algumas enzimas e toxinas secretadas, como também de forma indireta, estimulando as células do hospedeiro a secretarem mediadores inflamatórios que guiam e regulam tal atividade destrutiva (OFFENBACHER, 1996; OFFENBACHER et al, 1998).

A patogênese da DP induz a produção de citocinas, prostaglandinas e, em alguns casos, reagentes de fase aguda, como a proteína c-reativa (PCR); portanto, a DP pode ter um efeito negativo sistêmico sobre a homeostase e uma influência negativa em qualquer doença em curso (BRITO et. al., 2012).

A DRC e a periodontite são distúrbios inflamatórios complexos que têm a interleucina (IL) -1 como um mediador inflamatório envolvido na fisiopatogênese de ambas as doenças. Estudo de Braosi et al. (2012) com 246 indivíduos renais crônicos em diferentes estágios observou níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL1A, IL1B e genes IL1RN) em indivíduos com doença periodontal.

Os resultados do estudo de Chen et al. (2011) mostraram que a periodontite severa teve associação significativa com a mortalidade em pacientes em hemodiálise, sendo que a periodontite é potencialmente um fator tratável da inflamação crônica em pacientes em hemodiálise.

Rodrigues et al. (2014) encontraram associação entre periodontite e níveis séricos de albumina e fósforo em indivíduos submetidos a hemodiálise. Os achados sugerem que a periodontite tem uma associação positiva com a hipoalbuminemia, e foi inversamente associada a uma concentração elevada de fósforo sérico, ambas após ajustes para os seguintes fatores de confundimento: idade, sexo, tabagismo e hipertensão.

Blach et al. (2009) demonstraram que a periodontite crônica foi associada ao aumento na concentração de proteína c-reativa (PCR) em indivíduos após transplante renal em seu estudo, e concluíram que a periodontite severa provavelmente aumentou o risco de morte dos indivíduos transplantados.

Os achados encontrados por Ioannidou et al. em estudo realizado em 2010 com indivíduos transplantados renais, sugerem que a periodontite crônica é mais prevalente no grupo de indivíduos que apresentam TFG reduzida, e que pode ser indicador de perda progressiva da TFG ao longo do tempo.

Biomarcadores são substâncias biológicas que podem ser medidas e avaliadas para servir como indicadores de saúde biológica, processos patogênicos, exposição ambiental e respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (SPIELMANN & WONG, 2011; KORTE & KINNEY, 2016). Seu uso na DRC é prática rotineira e sua função consiste no fornecimento de informação prognóstica do curso da doença, avaliação da resposta para determinados tratamentos e como preditor de morbimortalidade (SARNAK et al., 2003).

Avanços em pesquisa de diagnóstico da doença periodontal (DP) também estão direcionando os métodos para que seu risco e atividade possam ser identificados e quantificados por mensurações de biomarcadores (TABBA et al., 2005), servindo como hábil instrumento para monitorar e prever a susceptibilidade a DP, além de fornecer informações sobre a gravidade da doença e efetividade da terapia periodontal (PELLEGRINI et al., 2008, ITO et al., 2008).

Considerando a grande prevalência de DP em indivíduos com DRC e a existência de estudos que relacionam a presença alterada de mediadores inflamatórios em doentes renais crônicos com DP, foram encontrados poucos estudos sobre a associação dos marcadores da função renal e o grau de comprometimento periodontal em indivíduos transplantados, tornando-se relevante analisar a possível relação entre biomarcadores séricos e a condição periodontal nesses indivíduos, no intuito de auxiliar na identificação de indivíduos susceptíveis, o que pode vir a favorecer medidas terapêuticas mais eficazes no controle da DP e melhorar a qualidade de vida dessa população.

2. CAPÍTULO I

Artigo formatado conforme as normas do periódico *Oral Diseases*.

Fator de Impacto (JCR 2017): 2.31

Classificação Qualis/CAPES: A1 (Odontologia).

Condição periodontal e biomarcadores séricos em indivíduos Transplantados Renais

Periodontal status and serum biomarkers in renal transplant recipients

Samira Vasconcelos GOMES¹, Danila Lorena Nunes DOS SANTOS¹, Vandilson Pinheiro RODRIGUES², Antonio Luiz Amaral PEREIRA³.

¹ Postgraduate Dentistry Program, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

² Morphology Department, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

³ Dentistry Department II, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

Correspondence to: Samira Vasconcelos Gomes, Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-graduação em Odontologia, Av. dos Portugueses, S/N – Campus Universitário do Bacanga, CEP: 65085-580, São Luís, Maranhão, Brasil.

Email: samiravasconcelosg@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: analisar a possível relação entre condição periodontal e biomarcadores séricos nos transplantados renais.

Materiais e Métodos: estudo transversal realizado com 37 transplantados renais entre 2016 e 2017, divididos em dois grupos de acordo com a presença de periodontite crônica (PC), que foi verificada por meio de profundidade de sondagem (PS), nível gengival (NG) e nível de inserção clínica (NIC) em seis sítios, além do índice de sangramento gengival (ISG) e índice de placa visível (IPV). PC foi determinada por pelo menos um sítio com $NIC \geq 4$ mm e $PS \geq 4$ mm. Os biomarcadores séricos foram obtidos dos prontuários.

Resultados: o grupo com PC apresentou média mais elevada de leucócitos ($P = 0,025$). Verificou-se correlação inversa estatisticamente significativa entre ISG e sódio. IPV apresentou correlação direta estatisticamente significativa com glicemia em jejum e triglicérides. O percentual de sítios com $NIC > 4$ mm apresentou correlação inversa estatisticamente significativa com creatinina; e o percentual de sítios com $PS > 4$ mm com hemoglobina, hematócrito e glicemia em jejum.

Conclusões: foi encontrada correlação entre biomarcadores séricos analisados e parâmetros clínicos periodontais nessa população.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica. Transplante de rim. Doenças periodontais. Biomarcadores.

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) é um importante problema de saúde pública em todo o mundo (Levey & Coresh, 2012; Rodrigues et al., 2014; Webster et al., 2017). Sua incidência e prevalência apresentam tendência ascendente, com estimativas de mais de 120 mil doentes renais crônicos apenas no Brasil (Sesso et al., 2017).

Aproximadamente 56% das pessoas com doença renal crônica terminal (DRCT) em diálise estão ativas à espera de um transplante renal, mas a procura excede a disponibilidade; assim, apenas 25% recebem um rim, enquanto 6% morrem enquanto esperam por um transplante a cada ano (Webster et al., 2017). Dados apontam que foram feitos 5.929 transplantes renais no Brasil em 2017 e que ao final deste mesmo ano ainda havia 21.059 indivíduos ativos na fila de espera (ABTO, 2017).

A inflamação sistêmica pré ou pós-transplante aumentada, mediada por uma multiplicidade de marcadores de inflamação sérica, tem sido associada a piores resultados do enxerto renal (Karczewski et al., 2009; Ioannidou et al., 2010). Evidências associam a doença periodontal (DP) a várias condições sistêmicas, incluindo DRC (Kshirsagar et al., 2009; Fisher et al., 2011; Sharma et al., 2016). Níveis mais elevados de citocinas inflamatórias sistêmicas têm sido associados à DP (Paraskevas et al., 2008). A inflamação periodontal pode contribuir para os níveis de mediadores inflamatórios sistêmicos e, assim, amplificar os processos de doenças sistêmicas (Blach et al., 2009; Brito et al., 2012).

Considerando a grande prevalência de DP em indivíduos com DRC (Bastos et al., 2011; Chen et al., 2011; Grubbs et al., 2011; Ioannidou & Swede, 2011; Brito et al., 2012) e a existência de estudos que relacionam a presença alterada de mediadores inflamatórios em doentes renais crônicos com DP (Blach et al., 2009; Ioannidou et al., 2010; Rodrigues et al., 2014), pretende-se analisar a possível relação entre a condição periodontal e os biomarcadores séricos nos transplantados renais.

2. Materiais e métodos

2.1 Desenho e grupos de estudo

Trata-se de um estudo transversal que foi realizado com indivíduos transplantados renais entre 2016 e 2017 na Unidade Presidente Dutra do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), São Luís, Maranhão, Brasil.

Para atender às exigências científicas e éticas fundamentais da Resolução 466/12 (Diretrizes para a Pesquisa com Seres Humanos) do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi aprovado pela Comissão Científica (COMIC) do HUUFMA e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) com parecer de número 1.572.392 (Anexo A). Todos os indivíduos concordaram voluntariamente em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), após seu completo entendimento.

Todos voluntários foram atendidos no consultório odontológico da Unidade Presidente Dutra do HUUFMA, e examinados após avaliação pelo nefrologista responsável e encaminhamento de parecer médico sobre sua condição sistêmica.

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos na faixa etária de 18 a 65 anos, transplantados entre 2016 e 2017 na Unidade Presidente Dutra do HUUFMA que possuíam pelo menos seis meses de transplante; e excluídos os usuários de aparelho ortodôntico, grávidas e que tivessem realizado terapia periodontal nos seis meses anteriores à avaliação periodontal.

Segundo dados da ABTO foram realizados 33 transplantes renais no Maranhão em 2016 e 47 em 2017. Neste período, o estado contava com apenas uma equipe realizando esse tipo de transplante, atuando na Unidade Presidente Dutra do HUUFMA (ABTO, 2016; ABTO, 2017). Destes 80 indivíduos, quatro foram a óbito, três perderam o enxerto renal e um foi transferido de estado (Figura 1).

Do total de 72 indivíduos elegíveis para esta pesquisa, 37 foram avaliados (Figura 1) e divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de periodontite, sendo assim foram incluídos no Grupo Presença de periodontite crônica (PC) indivíduos com pelo menos um sítio com nível de inserção clínica (NIC) ≥ 4 mm e profundidade de sondagem (PS) ≥ 4 mm, e no Grupo Ausência de PC aqueles que não se enquadravam nesse critério (Tomar & Asma, 2000).

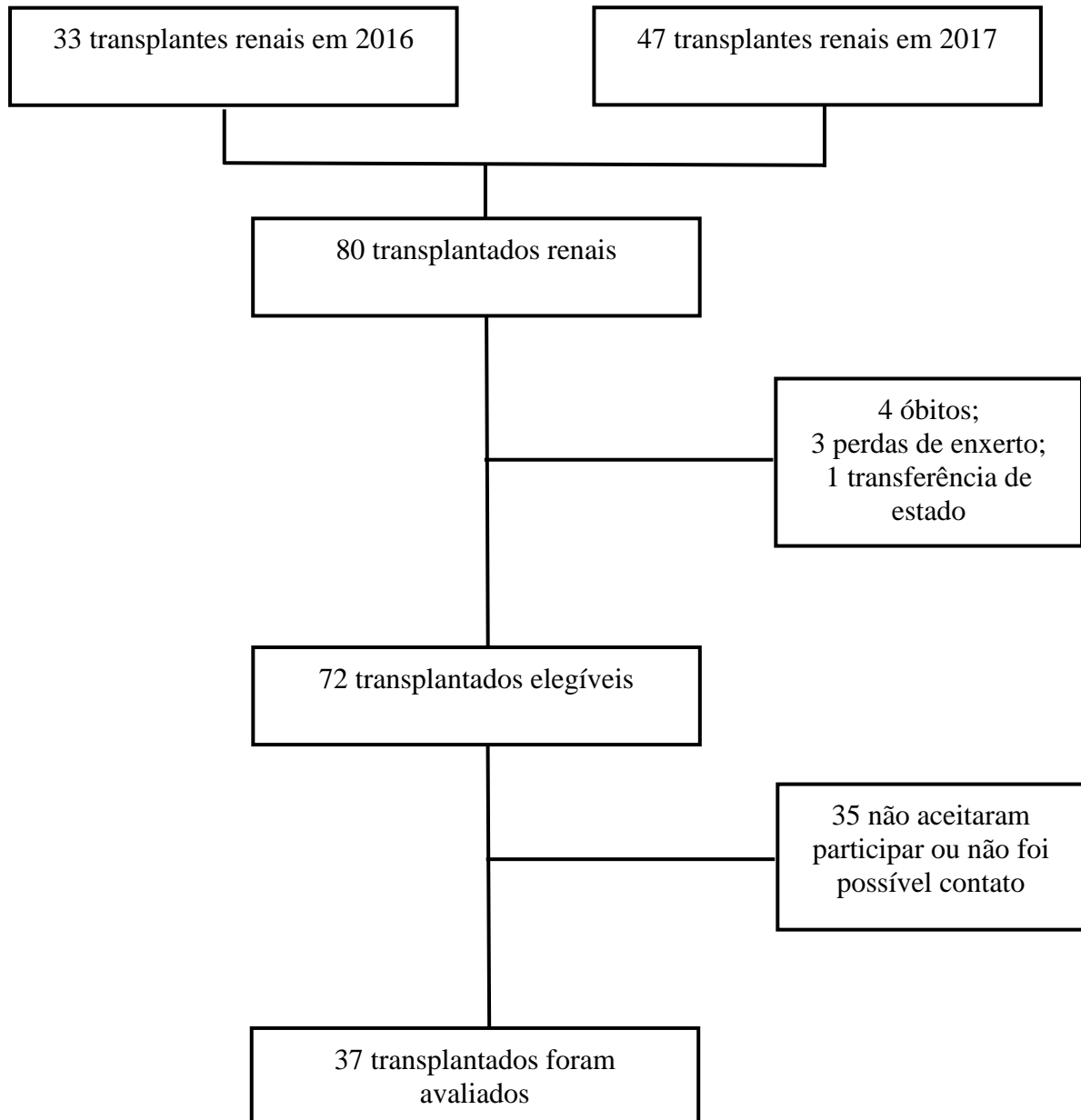


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos participantes do estudo.

2.2 Coleta de Dados

A entrevista inicial foi realizada por examinador previamente treinado com base em questionário semiestruturado, com perguntas para caracterização socioeconômica, tabagismo, comorbidades, hábitos pessoais e história odontológica.

O tempo de transplante e os seguintes biomarcadores séricos: Cálcio, Fósforo, Sódio, Potássio, Hemoglobina, Hematócrito, Leucócitos, Plaquetas, Glicemia em jejum, Triglicérides, Colesterol total, Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO), Transaminase

Glutâmico-Pirúvica (TGP), Creatinina e Ureia, que foram processados de forma padronizada no mesmo laboratório do HUUFMA, foram coletados mediante consulta ao prontuário de cada indivíduo, sendo considerados os dados mais próximos da avaliação periodontal, não podendo exceder o intervalo máximo de sete dias antes ou após o exame periodontal.

2.3 Avaliação Periodontal

A avaliação periodontal foi realizada por um único examinador que foi submetido a um processo de calibração previamente ao início da coleta de dados clínicos, no qual foram examinados 10 indivíduos acima de 18 anos. Esses indivíduos foram examinados duas vezes em um intervalo de sete dias. A concordância intra-examinador para aferir a qualidade da coleta dos dados periodontais foi calculada pelo Kappa, obtendo-se resultado de 0,86.

Para o exame periodontal, foi utilizado espelho bucal e sonda periodontal milimetrada tipo Williams (Hu-Friedy®). Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados: nível gengival, PS e NIC, sendo registrados os maiores valores de sondagem obtidos em seis sítios de todos os dentes presentes, exceto terceiros molares (Lindhe, Lang & Karring, 2010). Além disso, a condição gengival foi diagnosticada utilizando-se o índice de sangramento gengival (ISG) (Ainamo & Bay, 1975) e o índice de placa visível (IPV) (Ainamo & Bay, 1975).

Em relação à avaliação da higiene bucal, pacientes com ausência de cálculo e/ou placa visíveis, sem o auxílio de evidenciador de placa, foram considerados com higiene bucal boa, se a placa ou cálculo foram observados em locais isolados, ou seja, menos de 30% dos sítios a higiene bucal foi classificada com regular e quando mais de 30% possuíam placa e/ou cálculo a higiene foi classificada como deficiente. Presença de cálculo dental e de lesão em mucosa bucal também foram avaliadas para complementar a análise da condição bucal. Todos os indivíduos foram encaminhados para receberem o tratamento odontológico necessário.

2.4 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando os recursos do software SPSS 17.0 (IBM, Chicago, IL, USA). A estatística descritiva foi realizada utilizando medidas de frequência de tendência central e dispersão. Os testes Qui-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para analisar a distribuição das variáveis categóricas entre os grupos com ou sem PC.

Para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas foi utilizado o teste Lilliefors. Após esse procedimento, a análise comparativa entre os grupos foi realizada utilizando os testes T independente, para dados paramétricos, ou teste Mann-Whitney, para dados não paramétricos. Além disso, foi realizada análise de correlação entre medidas periodontais e marcadores séricos através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. Para todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%.

3. Resultados

A Tabela 1 descreve as características gerais da amostra. Um total de 37 indivíduos foram avaliados e divididos em dois grupos de acordo com o diagnóstico periodontal: 18 indivíduos com PC (48,6%) e 19 sem PC (51,4%). Observou-se que 54% deles eram do sexo masculino e 46% do sexo feminino. A média de idade foi estatisticamente mais elevada no grupo com PC ($P = 0,001$). A renda média dos indivíduos foi de R\$ 1.463 ± 1.655 reais. Quanto à experiência de fumo, o grupo com PC apresentou número mais elevado de ex-fumantes ($P = 0,020$).

A doença de base mais frequente foi hipertensão arterial (32,5%) seguida de nefrites (29,7%). A frequência de diabetes mellitus foi estatisticamente mais elevada no grupo com PC ($P = 0,002$). No que diz respeito à hipertensão arterial, cardiopatias e presença de infecção nos 6 meses anteriores a avaliação periodontal não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Os indivíduos apresentaram tempo de descoberta da DRC médio de $109,9 \pm 67,7$ meses, $64,1 \pm 39,7$ meses de hemodiálise e $19,3 \pm 29,8$ meses de transplante renal. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre nos grupos para os parâmetros de tempo da doença (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta as variáveis de avaliação bucal. Observou-se que a maior parte dos participantes apresentava higiene bucal regular (51,4%), não fazia uso do fio-dental (56,8%) e havia presença de cálculo dental (86,5%). A presença de cálculo dental foi elevada nos dois grupos, independente da presença de PC. Notou-se também que a maior parte da amostra não fazia uso de prótese dental (75,7%), não apresentava lesão em mucosa (56,8%) e realizou tratamento odontológico pré-transplante (64,9%).

Os índices periodontais IPV e ISG não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Além disso, como esperado, o grupo com PC apresentou maior

percentual de sítios com NIC maior que 4 mm ($P < 0,001$) e maior percentual de sítios com PS maior que 4 mm ($P = 0,021$) (Tabela 2).

A Tabela 3 expressa a análise comparativa dos marcadores séricos entre os grupos. Observou-se diferença estatisticamente significativa ($P = 0,025$) apenas para a variável leucócitos, na qual o grupo com PC apresentou média mais elevada.

Testou-se também a correlação entre os marcadores periodontais e séricos (Tabela 4). Nesta análise, observou-se correlação inversa entre ISG e sódio ($R_s = -0,40$; $P = 0,040$). O IPV apresentou correlação direta com glicemia em jejum ($R_s = 0,50$; $P = 0,001$) e triglicérides ($R_s = 0,35$; $P = 0,047$). O percentual de sítios com NIC > 4 mm apresentou correlação inversa com creatinina ($R_s = -0,32$; $P = 0,050$), e valor de correlação limítrofe com plaquetas ($R_s = -0,32$; $P = 0,059$) e TGP ($R_s = 0,32$; $P = 0,056$). Verificou-se correlação inversa entre o percentual de sítios com PS > 4 mm e hemoglobina ($R_s = -0,36$; $P = 0,027$), hematócrito ($R_s = -0,42$; $P = 0,008$) e glicemia em jejum ($R_s = -0,42$; $P = 0,009$).

4. Discussão

Trinta e sete indivíduos foram avaliados para investigar a hipótese da existência de uma relação entre a condição periodontal e os biomarcadores séricos nos transplantados renais, e identificar possíveis interações entre as duas patologias. Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com critério de diagnóstico periodontal: 18 indivíduos com PC e 19 sem PC. Foram observados maior percentual de sítios com NIC maior que 4 mm e maior percentual de sítios com PS maior que 4 mm no grupo com PC, demonstrando a diferença periodontal entre os grupos.

Mais da metade da amostra era composta por indivíduos do sexo masculino, com idade média de $46,3 \pm 12,7$ anos, que em sua maioria nunca fumou (59,5%). A doença de base da DRC mais frequente foi hipertensão arterial, seguida de nefrites, outras e/ou causas desconhecidas, e diabetes respectivamente. Dados similares aos apresentados por Sesso et al. (2017) que identificaram que as doenças de base mais frequentes no Brasil em 2016 foram hipertensão arterial (34%) e diabetes (30%), em concordância com dados globais, seguidos por glomerulonefrite crônica (9%) e rins policísticos (4%).

A maior parte da amostra (64,9%) realizou tratamento odontológico pré-transplante. É importante ressaltar que os indivíduos transplantados devem fazer tratamento

odontológico pré-transplante para evitar complicações futuras por infecção dentária, e que esta prática é rotineira nos serviços de nefrologia do HUUFMA. Mais da metade dos participantes (51,4%) apresentou higiene bucal regular com elevada presença de cálculo dental independente da presença ou não de PC, apesar dos valores de cálcio sérico estarem dentro do intervalo de referência (8,8 a 11,0 mg/dL), demonstrando que a presença de cálculo nesses indivíduos teve relação direta com a falta de cuidados adequados de higiene bucal.

A deficiência de higiene bucal e o estado periodontal foram preditores de hospitalizações e episódios agudos de rejeição no período inferior a um ano de transplante renal. Isto sugere que inflamação crônica e foco de infecção pode agravar o risco de complicações clínicas nos transplantados renais. Essa deficiência de higiene bucal pode refletir a falta de conhecimento de sua importância e influência na saúde geral (Zwiech & Bruzda-Zwiech, 2013).

O grupo com PC apresentou média de leucócitos estatisticamente significativa ($P = 0,025$) mais elevada em comparação com o grupo sem a doença. A contagem de leucócitos é conhecida como um marcador forte de inflamação sistêmica e correlaciona-se bem com a resposta do hospedeiro a uma variedade de estímulos (Hada et al., 2015). O aumento no número de leucócitos na periodontite tem sido sugerido principalmente devido a maiores contagens de neutrófilos; que representam a primeira linha de defesa e fazem parte do sistema imunológico inato; é possível que essas células sejam recrutadas em níveis mais altos durante episódios de bacteremia em periodontites ou liberação de lipopolissacarídeos (LPS) para a circulação sistêmica (Loos, 2005; Hada et al., 2015).

Ao analisar a correlação entre os marcadores periodontais e séricos, observou-se correlação inversa entre ISG e sódio ($R_s = -0,40$; $P = 0,040$), embora seus valores estejam acima do limite inferior da normalidade (135 mmol/L); indicando a necessidade de estudos mais aprofundados nessa linha de avaliação para que possamos entender possíveis correlações entre esses dois parâmetros.

Verificou-se correlação direta entre IPV e triglicérides ($R_s = 0,35$; $P = 0,047$). A produção local inflamatória de citocinas, como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), induzida pela PC e seu efeito sobre outros mediadores sistêmicos [interleucina-6 (IL-6)] podem levar a alterações do metabolismo lipídico, como o aumento de colesterol total e triglicérides, devido ao aumento da lipogênese hepática, lipólise de tecido adiposo ou depuração sanguínea reduzida (Iacopino & Cutler, 2000; D'aiuto et al., 2005).

O IPV também apresentou correlação direta com glicemia em jejum ($R_s = 0,50$; $P = 0,001$), enquanto que o percentual de sítios com PS > 4 mm demonstrou correlação inversa

com esse biomarcador ($R_s = -0,42$; $P = 0,009$), em contraste aos achados de Chen et al. (2010) que observaram correlação positiva entre PS e hemoglobina glicada (HbA1c); revelando que este parâmetro periodontal pode ser indicador de sequela de uma PC tratada, o que nos sugere a necessidade de mais estudos para que possamos compreender possíveis correlações entre os marcadores periodontais e os índices glicêmicos.

A relação entre diabetes e periodontite é bidirecional, ou seja, a diabetes não é apenas um fator de risco para a periodontite, mas a periodontite pode ter um efeito negativo no controle glicêmico (Karjalainen et al, 1994; Taylor et al, 1996; Thorstensson et al, 1996; Moore et al, 1999; Taylor, 2001; Preshaw et al., 2012). Essa relação bidirecional pode ser explicada, de acordo com Genco e Borgnakke (2013), levando-se em consideração que indivíduos com diabetes têm um resposta inflamatória hiper-reativa e o desafio microbiano das infecções periodontais resulta em inflamação exagerada e destruição dos tecidos periodontais. Além disso, infecções periodontais aumentam os níveis de produtos finais da glicação avançada (AGEs), que ativam os seus receptores (RAGEs), elevando os níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-6 e TNF α . Há, ainda, evidências de que o mecanismo de apoptose de fibroblastos é aumentado nos diabéticos, que pode resultar em atraso na cicatrização, além de alterações na fagocitose e quimiotaxia de neutrófilos. Já quanto aos mecanismos que justificariam os efeitos da periodontite no controle do diabetes, respostas inflamatórias sistêmicas aumentam os níveis de citocinas pró-inflamatórias, o que poderia contribuir para a resistência à insulina e hiperglicemia.

Observou-se correlação inversa entre o percentual de sítios com NIC > 4mm e creatinina ($R_s = -0,32$; $P=0,050$), divergindo dos dados encontrados por Kshirsagar et al. (2005) que concluíram que indivíduos com periodontite foram mais propensos a ter redução da função renal em comparação com indivíduos sem DP, e embora o ajuste para variáveis demográficas e médicas tenha atenuado a força de associação, a periodontite permaneceu significativamente associada a uma baixa taxa de filtração glomerular (TFG) e à elevação da creatinina sérica. Blach et al., (2009) demonstraram que apesar do estado de PC não ter aumentado o risco de perda do enxerto ou a duplicação da creatinina sérica, a PC avançada está associada ao aumento da concentração sérica de proteína c-reativa (PCR) após transplante renal, e parece aumentar o risco de mortalidade nesses indivíduos.

O percentual de sítios com NIC > 4 mm apresentou valor de correlação limítrofe com plaquetas ($R_s = -0,31$; $P = 0,059$), apontando uma provável correlação inversa caso a amostra fosse maior; entretanto as plaquetas desempenham papel integral na imunidade inata

contra microrganismos (Klinger & Jelkmann, 2002), sendo razoável supor que um aumento (leve) de plaquetas circulantes poderia ocorrer em indivíduos com periodontite (Loos, 2005).

O percentual de sítios com NIC > 4mm também apresentou valor de correlação limítrofe com TGP ($R_s = 0,32$; $P = 0,056$). A exacerbada liberação das citocinas na periodontite pode acarretar a resistência à insulina, esse fato pode ser explicado pela ação das citocinas, como TNF- α , na indução da fosforilação dos receptores de insulina, impedindo que esta última seja incapaz de fosforilar os seus receptores. Na resistência à insulina há uma mudança na fonte energética das células, de glicose para lipídeos, que resulta no fluxo excessivo de ácidos graxos para o fígado. O efeito do TNF- α é mais intenso na inibição da lipogênese, potencializando a lipólise que permite a liberação de ácidos graxos para circulação (Fonseca-Alaniz et al., 2006).

O percentual de sítios com PS > 4 mm apresentou correlação inversa com hemoglobina ($R_s = -0,36$; $P = 0,027$) e hematócrito ($R_s = -0,42$; $P = 0,008$). Khan et al. (2015) relataram haver diminuição substancial do número total de eritrócitos, concentração de hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média e concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) com aumento da gravidade de destruição periodontal. Assim, tanto as doenças periodontais podem determinar alterações no perfil hematológico (Cintra et al., 2014), quanto alterações no perfil hematológico podem ter efeitos prejudiciais sobre a integridade do periodonto (Kinane & Marshall, 2001).

As alterações nos parâmetros sanguíneos na periodontite são modestas e muitas vezes não excedem os valores de referência normais. No entanto, análogo a outras doenças inflamatórias infecciosas, é concebível que os marcadores sistêmicos cronicamente alterados, levemente elevados ou deprimidos, no sangue exacerbem outros processos inflamatórios em andamento em outros sistemas orgânicos e talvez aumentem o risco de aterosclerose, levando para eventos cardiovasculares e cerebrovasculares (Loos, 2005).

É relevante destacar que este estudo analisou a relação da condição periodontal nos biomarcadores séricos em indivíduos transplantados renais; poucos estudos foram encontrados nessa população, e em sua quase totalidade avaliam citocinas inflamatórias e PCR. Uma importante limitação foi quanto ao tamanho da amostra. Além disso, análise transversal não permite afirmar causalidade diante das correlações encontradas, entretanto apresenta uma avaliação pontual para despertar interesse em outras análises.

Os achados deste estudo demonstraram correlação entre biomarcadores séricos analisados e parâmetros clínicos periodontais nos indivíduos transplantados renais. Estudos

longitudinais e multicêntricos devem ser elaborados para determinar a relação causa/efeito das correlações com maior precisão.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos profissionais do Departamento de Nefrologia do HUUFMA pelo apoio e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Referências

1. Levey, A. S.; Coresh, J. (2012) Chronic kidney disease. *The Lancet*, v. 379, n. 9811, p. 165-180.
2. Rodrigues, V. P.; Liberio, S. A.; Lopes, F. F.; Thomaz, E. B. F. A.; Guerra, R. N. M.; Gomes-Filho, I. S.; Pereira, A. L. A. (2014). Periodontal status and serum biomarkers levels in haemodialysis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 41: 862–868.
3. Webster, A. C.; Nagler, E. V.; Morton, R. L.; Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 389(10075): 1238-1252.
4. Sesso, R. C.; Lopes, A. A.; Thomé, F. S.; Lugon, J. R.; Martins, C. T. Brazilian chronic dialysis survey 2016. (2017). *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 39(3): 261-266.
5. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). (2017). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). *Registro Brasileiro de Transplantes*, ano XXIII, n. 4.
6. Karczewski, M.; Karczewski, J.; Poniedzialek, B.; Wiktorowicz, K.; Smietanska, M.; Glyda, M. (2009). Distinct Cytokine Patterns in Different States of Kidney Allograft Function. *Transplantation Proceedings*, 41, 4147–4149.
7. Ioannidou, E.; Shaqman, M.; Burleson, J.; Dongari-Bagtzoglou, A. (2010). Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplant recipients. *Oral diseases*, 16(7): 636-642.

8. Kshirsagar, A. V.; Craig, R. G.; Moss, K. L.; Beck, J. D.; Offenbacher, S.; Kotanko, P.; ... Falk, R. J. (2009). Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney International*, 75, 746–751.
9. Fisher, M. A.; Taylor, G. W.; West, B. T.; McCarthy, E. T. (2011). Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using structural equation modeling. *Kidney International*, 79, 347–355.
10. Sharma, P.; Dietrich, T.; Ferro, C. J.; Cockwell, P.; Chapple, I. L. C. (2016). Association between periodontitis and mortality in stages 3–5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *Journal of Clinical Periodontology*, 43: 104–113.
11. Paraskevas, S.; Huizinga, J. D.; Loos, B. G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35: 277–290.
12. Blach, A.; Franek, E.; Witula, A.; Kolonko, A.; Chudek, J.; Drugacz, J.; Wiecek, A. (2009). The influence of chronic periodontitis on serum TNF- α , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*, 23: 213–219.
13. Brito, F.; Almeida, S.; Figueredo, C. M.; Bregman, R.; Suassuna, J. H.; Fischer, R. G. (2012). Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. *Journal of periodontal research*, 47 (4): 426-430.
14. Bastos, J. A.; Diniz, C. G.; Vilela, E. M.; Silva, V. L.; Chaoubah, A.; Souza-Costa, D. C.; Andrade, L. C. (2011). Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. *Archives of Oral biology*, 56 (8): 804-811.
15. Chen, L.; Chiang, C. K.; Peng, Y. S.; Hsu, S. P.; Lin, C. Y.; Lai, C. F.; Hung, K. Y. (2011). Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 57(2): 276-282.
16. Grubbs, V.; Plantinga, L. C.; Crews, D. C.; Bibbins-Domingo, K.; Saran, R.; Heung, M.; Patel, P. R.; ... Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team. (2011). Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6 (4): 711-717.
17. Ioannidou, E. & Swede, H. (2011). Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *Journal of dental research*, 90(6): 730-734.

18. Tomar, S. L. & Asma, S. (2000). Smoking-attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES III. *Journal of Periodontology*, 71:743-751.
19. Lindhe, J.; Lang, N. P. & Karring, T. (2010). Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia, *Edit. Gen-Guanabara Koogan*, 5ª Edição.
20. Ainamo, J. & Bay, I. (1975) Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25: 229–235.
21. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). (2016). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2009-2016). *Registro Brasileiro de Transplantes*, ano XXII, n. 4.
22. Zwiech, R.; Bruzda-Zwiech, A. (2013). Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients? *Acta Odontologica Scandinavica*; 71(3-4):756-63.
23. Hada, D. S., Garg, S., Ramteke, G. B., & Ratre, M. S. (2015). Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Clinical and Biochemical Risk Markers of Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. *Journal of periodontology*, 86(11), 1201-1211.
24. Loos, B. G. (2005). Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of periodontology*, 76(11-s), 2106-2115.
25. Iacopino, A. M.; Cutler, C. W. (2000). Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 71:1375-1384.
26. D'aiuto, F.; Nibali, L.; Parkar, M.; Suvan, J.; Tonetti, M. S. (2005). Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *Journal of dental research*, 84(3), 269-273.
27. Chen, L. et al. (2010). Association of Periodontal Parameters With Metabolic Level and Systemic Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes. *J Periodontol*, v. 81, n. 3, p. 364-371.
28. Karjalainen, K. M.; Knuutila, M. L.; von Dickhoff, K. J. (1994) Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients. *J Periodontol* 65:1067–1072.
29. Taylor, G.W .; Burt, B. A.; Becker, M. P. et al (1996) Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 67:1085–1093.

30. Thorstensson, H.; Kuylenstierna, J.; Hugoson, A. (1996) Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 23:194–202.
31. Moore, P. A.; Weyant, R. J.; Mongelluzzo, M. B. et al (1999) Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. *J Periodontol* 70:409–417.
32. Taylor, G.W. (2001) Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 6:99–112.
33. Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1), 21-31
34. Genco, R. J.; Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology* 2000, v. 62, p. 59-94.
35. Kshirsagar, A. V., Moss, K. L., Elter, J. R., Beck, J. D., Offenbacher, S., & Falk, R. J. (2005). Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(4), 650–657.
36. Klinger, M. H.; Jelkmann, W. (2002). Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res*; 22:913-922.
37. Fonseca-Alaniz, M. H. et al. (2006). O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 216-229.
38. Khan, N. S., Luke, R., Soman, R. R., Krishna, P. M., Safar, I. P., & Swaminathan, S. K. (2015). Qualitative assessment of red blood cell parameters for signs of anemia in patients with chronic periodontitis. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 5(6), 476.
39. Cintra L. T.; Samuel, R. O.; Facundo, A. C.; Prieto, A. K.; Sumida, D. H.; Bomfim, S. R.; Souza, J. C.; Dezan-Júnior, E.; Gomes-Filho, J. E. (2014). Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *Int Endod J*; 47(3):228-37.
40. Kinane, D. F.; Marshall, G. J. (2001). Periodontal manifestations of systemic disease. *Aust Dent J*; 46(1):2-12.

Tabela 1. Distribuição das variáveis de caracterização geral entre os grupos de estudo.

Variáveis	Total	Periodontite crônica		P
		Presente (n = 18; 48,6%)	Ausente (n = 19; 51,4%)	
Sexo [n (%)]				0,611
Feminino	17 (46,0)	7 (48,9)	10 (52,6)	
Masculino	20 (54,0)	11 (61,1)	9 (47,4)	
Idade [média ±dp]	46,3 ±12,7	52,9 ±10,7	39,9 ±11,2	0,001*
Renda em Reais [média ±dp]	1.463 ±1.655	1.779 ±2.267	1.128 ±356	0,353
Uso de cigarro [n (%)]				0,020*
Nunca fumou	22 (59,5)	7 (38,9)	15 (78,9)	
Ex-fumante	15 (40,5)	11 (61,1)	4 (21,1)	
Atual fumante	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Doença de base				0,439
Diabetes mellitus	5 (13,5)	4 (22,2)	1 (5,3)	
Hipertensão arterial	12 (32,5)	6 (33,4)	6 (31,6)	
Nefrites	11 (29,7)	4 (22,2)	7 (36,8)	
Outros/ desconhecida	9 (24,3)	4 (22,2)	5 (26,3)	
Diabetes [n (%)]				0,002*
Ausente	22 (59,5)	6 (33,3)	16 (84,2)	
Presente	15 (40,5)	12 (66,7)	3 (15,8)	
Hipertensão [n (%)]				1,000
Ausente	10 (27,0)	5 (27,8)	5 (26,3)	
Presente	27 (73,0)	13 (72,2)	14 (73,7)	
Cardiopatia [n (%)]				1,000
Ausente	29 (78,4)	14 (77,8)	15 (78,9)	
Presente	8 (21,6)	4 (22,2)	4 (21,1)	
Infecção últimos 6 meses [n (%)]				0,887
Não	22 (59,5)	11 (61,1)	11 (57,9)	
Sim	15 (40,5)	7 (38,9)	8 (42,1)	
Tempo de DRC [média ±dp]	109,9 ±67,7	119,5 ±83,5	100,8 ±48,9	0,737
Tempo em HD [média ±dp]	64,1 ±39,7	72,4 ±45,3	56,7 ±33,4	0,249
Tempo de Tx [média ±dp]	19,3 ±29,8	19,8 ±25,6	18,8 ±33,9	0,924

±dp = Desvio-padrão. DRC = Doença renal crônica. HD = Hemodiálise. Tx = Transplante renal. *Diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (P < 0,05).

Tabela 2. Distribuição das variáveis da avaliação bucal entre os grupos de estudo.

Variáveis	Total	Periodontite crônica		P
		Presente (n = 18; 48,65%)	Ausente (n = 19; 51,35%)	
Higiene bucal [n (%)]				0,183
Bom	11 (29,7)	4 (22,2)	7 (36,8)	
Regular	19 (51,4)	12 (66,7)	7 (36,8)	
Deficiente	7 (18,9)	2 (11,1)	5 (26,4)	
Uso do fio dental [n (%)]				0,129
Não	21 (56,8)	13 (72,2)	8 (42,1)	
Sim	16 (43,2)	5 (27,8)	11 (57,9)	
Cálculo dental [n (%)]				0,339
Ausente	5 (13,5)	1 (5,6)	4 (21,1)	
Presente	32 (86,5)	17 (94,4)	15 (78,9)	
Uso de prótese dental [n (%)]				0,269
Não	28 (75,7)	12 (66,7)	16 (84,2)	
Sim	9 (24,3)	6 (33,3)	3 (15,8)	
Lesão em mucosa				0,850
Não	21 (56,8)	11 (61,1)	10 (52,6)	
Sim	16 (43,2)	7 (38,9)	9 (47,4)	
Tratamento pré-transplante				0,903
Não realizou	13 (35,1)	7 (38,9)	6 (31,6)	
Realizou	24 (64,9)	11 (61,1)	13 (68,4)	
Dados periodontais [média ±dp]				
IPV	81,1 ±18,1	86,4 ±13,7	76,2 ±20,6	0,084
ISG	4,5 ±4,9	5,6 ±5,9	3,5 ±3,6	0,411
% NIC > 4 mm	12,3 ±22,0	22,3 ±26,7	2,7 ±9,9	<0,001*
% PS > 4 mm	1,2 ±3,2	2,5 ±4,4	0,1 ±0,2	0,021*

±dp = Desvio-padrão. IPV = Índice de placa visível. ISG = Índice de sangramento gengival. NIC = Nível de inserção clínica. PS = Profundidade de sondagem. *Diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (P < 0,05).

Tabela 3. Análise comparativa dos marcadores séricos de acordo com a presença ou ausência de periodontite crônica.

Variáveis	Periodontite crônica				P
	Presente		Ausente		
	média ±dp	mediana (IIQ)	média ±dp	mediana (IIQ)	
Cálcio (mg/dL)	9,6 ±1,7	9,7 (9,3-10,3)	9,9 ±1,0	9,8 (9,2-9,9)	0,675
Fósforo (mg/dL)	3,2 ±1,3	2,9 (2,6-3,8)	3,4 ±0,6	3,4 (3,0-3,7)	0,555
Sódio (mmol/L)	140,0 ±1,6	140,0 (139,0-141,0)	138,4 ±2,7	140,0 (137,0-140,0)	0,072
Potássio (mmol/L)	4,4 ±0,7	4,5 (4,1-4,9)	4,3 ±0,5	4,4 (4,1-4,6)	0,609
Hemoglobina (g/dL)	13,2 ±2,3	13,7 (12,2-14,4)	12,9 ±2,4	13,0 (11,7-14,0)	0,776
Hematócrito (%)	39,2 ±12,6	41,8 (38,3-45,7)	40,3 ±7,0	40,6 (35,5-44,8)	0,603
Leucócitos (/mm ³)	7410 ±3286	6925 (5120-9480)	5359 ±3453	4490 (3950-5650)	0,025*
Plaquetas (mil/mm ³)	221,5 ± 110,8	187,5 (158,0-255,0)	222,6 ±70,9	216,0 (162,0-265,0)	0,979
Glicemia em jejum (mg/dL)	119,2 ±83,1	96,0 (83,5-121,0)	98,3 ±26,5	89,0 (82,0-103,0)	0,649
Triglicérides (mg/dL)	132,8 ±56,3	111,0 (91,5-185,0)	171,6 ±79,5	179,0 (103,0-232,0)	0,123
Colesterol total (mg/dL)	157,3 ±20,4	153,0 (142,0-168,0)	154,2 ±40,7	149,0 (125,0-179,0)	0,672
TGO (U/L)	22,0 ±8,4	20,0 (15,0-24,0)	20,7 ±11,4	19,0 (12,0-23,0)	0,711
TGP (U/L)	23,1 ±11,1	20,0 (17,0-29,0)	18,7 ±10,6	16,5 (11,0-23,0)	0,281
Creatinina (mg/dL)	1,3 ±0,2	1,3 (1,1-1,6)	1,7 ±0,8	1,6 (1,1-2,0)	0,188
Ureia (mg/dL)	58,9 ±20,2	55 (42-78)	58,3 ±34,3	51,5 (37,0-74,0)	0,952

±dp = Desvio-padrão. IIQ = Intervalo interquartil (1ºquartil-3ºquartil). TGO = Transaminase Glutâmico-Oxalacética. TGP = Transaminase Glutâmico-Pirúvica.
 *Diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (P < 0,05).

Tabela 4. Análise de correlação de Spearman entre marcadores periodontais e séricos.

Marcadores séricos	Marcadores periodontais			
	ISG	IPV	% NIC > 4	% PS > 4
Cálcio	Rs=-0,28 P=0,205	Rs=0,04 P=0,841	Rs=0,08 P=0,718	Rs=0,16 P=0,465
Fósforo	Rs=0,07 P=0,799	Rs=0,14 P=0,600	Rs=0,04 P=0,861	Rs=-0,02 P=0,926
Sódio	Rs=-0,40 P=0,040*	Rs=-0,12 P=0,528	Rs=0,34 P=0,083	Rs=0,32 P=0,107
Potássio	Rs=-0,10 P=0,545	Rs=-0,08 P=0,600	Rs=0,10 P=0,522	Rs=0,21 P=0,207
Hemoglobina	Rs=-0,20 P=0,218	Rs=0,01 P=0,954	Rs=0,17 P=0,288	Rs= -0,36 P=0,027*
Hematócrito	Rs=-0,24 P=0,152	Rs=-0,02 P=0,879	Rs=0,16 P=0,332	Rs=-0,42 P=0,008*
Leucócitos	Rs=0,11 P=0,507	Rs=-0,174 P=0,301	Rs=0,25 P=0,132	Rs=0,11 P=0,491
Plaquetas	Rs=0,10 P=0,546	Rs=-0,09 P=0,572	Rs= -0,31 P=0,059	Rs=0,228 P=0,173
Glicemia em jejum	Rs=0,02 P=0,869	Rs=0,50 P=0,001*	Rs=0,21 P=0,199	Rs=-0,42 P=0,009*
Triglicérides	Rs=0,03 P=0,854	Rs=0,35 P=0,047*	Rs=-0,18 P=0,313	Rs=-0,01 P=0,923
Colesterol total	Rs=0,31 P=0,087	Rs=0,06 P=0,738	Rs=0,01 P=0,921	Rs=0,08 P=0,660
TGO	Rs=-0,14 P=0,416	Rs=0,05 P=0,737	Rs=0,32 P=0,061	Rs=-0,12 P=0,489
TGP	Rs=-0,07 P=0,673	Rs=-0,01 P=0,966	Rs=0,32 P=0,056	Rs=-0,16 P=0,350
Creatinina	Rs=-0,03 P=0,845	Rs=0,01 P=0,938	Rs=-0,32 P=0,050*	Rs=0,04 P=0,811
Ureia	Rs=-0,01 P=0,959	Rs=-0,07 P=0,704	Rs=-0,02 P=0,894	Rs=0,25 P=0,192

IPV = Índice de placa visível. ISG = Índice de sangramento gengival. NIC = Nível de inserção clínica. PS = Profundidade de sondagem. TGO = Transaminase Glutâmico-Oxalacética. TGP = Transaminase Glutâmico-Pirúvica. Rs= Coeficiente de correlação de Spearman. *Diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (P < 0,05).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos envolvendo DP têm sido direcionados para uma abordagem sistêmica do indivíduo, na perspectiva que a saúde bucal está diretamente relacionada a saúde geral e vice-versa. Correlações da condição periodontal com desfechos adversos da gestante, complicações cardiovasculares, obesidade, diabetes mellitus e DRC, são relatadas na literatura científica. Portanto, a adoção de hábitos de higiene adequados, a promoção, a prevenção, o tratamento e o monitoramento da condição bucal representam fator relevante e necessário para a aquisição de saúde.

O capítulo I apresenta um estudo transversal em que se testou a relação entre marcadores séricos da DRC e a condição periodontal de indivíduos transplantados renais. Foi observado que indivíduos transplantados renais com PC apresentam nível sérico de leucócitos mais elevado que indivíduos sem a doença. Além disso, as concentrações séricas de glicemia em jejum, triglicérides e TGP apresentaram correlação direta com parâmetros periodontais nesses indivíduos, enquanto que as concentrações séricas de sódio, creatinina, plaquetas, hemoglobina e hematócrito apresentaram correlação inversa.

Foi encontrada correlação entre os biomarcadores séricos estudados e parâmetros clínicos periodontais nos indivíduos transplantados renais. Estudos longitudinais e multicêntricos são necessários para testar a relação casual entre os marcadores séricos e periodontais nessa população.

REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Janeiro/Dezembro 2007. **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XIII, n. 2, 2007.
2. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Janeiro/Dezembro 2008. **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XIV, n. 2, 2008.
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Janeiro/Dezembro 2009. **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XV, n. 4, 2009.
4. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Janeiro/Dezembro 2010. **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XVI, n. 4, 2010.
5. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: Janeiro/Dezembro-2011. **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XVII, n. 4, 2011.
6. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2005-2012). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XVIII, n. 4, 2012.
7. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2006-2013). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XIX, n. 4, 2013.
8. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XX, n. 4, 2014.
9. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2008-2015). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XXI, n. 4, 2015.
10. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2009-2016). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XXII, n. 4, 2016.
11. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XXIII, n. 4, 2017.

12. BASTOS, J. A. et al. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. **Archives of oral biology**, v. 56, n. 8, p. 804-811, 2011.
13. BLACH, Anna et al. The influence of chronic periodontitis on serum TNF- α , 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.
14. BRAOSI, Ana Paula Ribeiro et al. Analysis of IL1 gene polymorphisms and transcript levels in periodontal and chronic kidney disease. **Cytokine**, v. 60, n. 1, p. 76-82, 2012.
15. BRITO, F. et al. Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. **Journal of periodontal research**, v. 47, n. 4, p. 426-430, 2012.
16. CHEN, L. P., CHIANG, C. K., CHAN, C. P., HUNG, K. Y. & HUANG, C. S. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? **American Journal of Kidney Disease** 47, 815-822, 2006.
17. CHEN, L. 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.
18. GORMAN, Andrea et al. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. **Journal of clinical periodontology**, v. 39, n. 2, p. 107-114, 2012.
19. GRUBBS, V. et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 4, p. 711-717, 2011.
20. HADA, Divya Singh et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical risk markers of cardiovascular disease: A randomized trial. **Journal of periodontology**, v. 86, n. 11, p. 1201-1211, 2015.
21. HERNANDEZ, M. et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. **Journal of dental research**, v. 90, n. 10, p. 1164-1170, 2011.
22. IOANNIDOU, E.; SWEDE, H. Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. **Journal of dental research**, v. 90, n. 6, p. 730-734, 2011.
23. IOANNIDOU, E. et al. Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplant recipients. **Oral diseases**, v. 16, n. 7, p. 636, 2010.
24. ITO, T. et al. Relationship between antimicrobial protein levels in whole saliva and periodontitis. **Journal of Periodontology**., v. 79, 316-322, 2008.

25. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements** 1–150; 2013.
26. KSHIRSAGAR, A. V., MOSS, K. L., ELTER, J. R., BECK, J. D., OFFENBACHER, S. & FALK, R. J. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the atherosclerosis risk communities (ARIC) study. **American Journal of Kidney Disease** 45, 650-657, 2005.
27. KORTE, D. L.; KINNEY, J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. **Periodontology 2000**, v. 70, p. 26–37, 2016.
28. LEVEY, A. S.; CORESH, J. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 379, n. 9811, p. 165-180, 2012.
29. LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in man. **Journal of periodontology**, v. 36, n. 3, p. 177-187, 1965.
30. MONTGOMERY, Anna B. et al. Crystal structure of Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, p. annrheumdis-2015-207656, 2015.
31. NORDIO, M.; LIMIDO, A.; MAGGIORE, U.; NICHELATTI, M.; POSTORINO, M.; QUINTALIANI, G. Survival in patients treated by long-term dialysis compared with the general population. **American Journal of Kidney Disease**, 59: 819–28; 2012.
32. OBRADOR, G. T.; PEREIRA, B. J. G. Systemic complications of chronic kidney disease. **Postgraduate Medicine**, 111(2), 115–122, 2002.
33. OFFENBACHER, S. Periodontal Diseases: Pathogenesis. **Annals of Periodontology**, v. 1, n. 1, p. 821-878, 1996.
34. OFFENBACHER, S. et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis-associated pregnancy complications. **Annals of periodontology**, v. 3, n. 1, p. 233-250, 1998.
35. PAGE, R. C. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontology 2000**, v. 14, n. 1, p. 216-248, 1997.
36. PELLEGRINI G.G. et al. Correlation between salivary and serum markers of bone turnover in osteopenic rats. **Journal of Periodontology**, v. 79, 158-165, 2008.
37. PRESHAW, P. M. et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. **Diabetologia**, v. 55, n. 1, p. 21-31, 2012.
38. PROCTOR, R. et al. Oral and dental aspects of chronic renal failure. **Journal of Dental Research**, v. 84, n. 3, 199-208, 2009.

39. RAHMATI, M. A.; et al. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. **American journal of kidney diseases**, v. 40, n. 5, p. 983-989, 2002.
40. 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.
41. SARNAK, M. J. et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. **Circulation** 108, 2154-2169, 2003.
42. SESSO, R. C. et al. Brazilian chronic dialysis survey 2016. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017.
43. SHARMA, Nikhil; SHAMSUDDIN, H. Association between respiratory disease in hospitalized patients and periodontal disease: a cross-sectional study. **Journal of periodontology**, v. 82, n. 8, p. 1155-1160, 2011.
44. SI, Yan et al. Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. **Journal of periodontology**, v. 83, n. 10, p. 1288-1296, 2012.
45. SILVA, N. et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. **Journal of Applied Oral Science**, v. 23, n. 3, p. 329-355, 2015.
46. SOUZA, C. R. D. et al. Assessment of periodontal condition of kidney patients in hemodialysis. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 5, p. 285-289, 2005.
47. SPIELMANN N.; WONG DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. **Oral Diseases**, 17: 345–354, 2011.
48. TABA, M. Jr. et al. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. **Dental Clinics of North America**, v. 49, n. 3, 55-57, 2005.
49. TONELLI, M.; WIEBE, N.; KNOLL, G. et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. **American Journal of Transplantation**, 11: 2093–109, 2011.
50. WEBSTER, A.C; NAGLER, E. V.; MORTON, R. L.; MASSON, P. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, 2017.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada **“CONDIÇÃO PERIODONTAL E BIOMARCADORES SÉRICOS EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS RENAIS”**. Essa pesquisa será realizada em várias etapas. Primeiramente será lido esse termo que será confeccionado em duas vias e deverá ser rubricado em todas as páginas pelo pesquisador responsável ou assistente e por você, caso queira participar do estudo. Será preenchido um questionário com informações socioeconômicas suas e resultados de exames laboratoriais (exames sanguíneos) que são realizados bimestralmente durante sua avaliação de rotina pós-transplante. Será requerido ao laboratório que remova um tubo a mais para que sejam avaliadas substâncias no seu sangue que demonstrem a presença de inflamação (biomarcadores). Além disso, informações sobre sua condição bucal serão colhidas no consultório odontológico presente no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - Unidade Presidente Dutra. Iremos observar se você possui doença periodontal, que é uma doença dos tecidos ao redor dos dentes e que pode interferir na sua saúde sistêmica. Para avaliar a doença periodontal vamos usar uma sonda milimetrada que é um instrumental que possui uma “régua” na sua extremidade e permite avaliarmos se você possui bolsa, sangramento ou perda de tecidos periodontais. Vamos avaliar também se você possui cárie, alterações nos tecidos moles da boca, necessidade de tratamento endodôntico (canal) ou exodontia (extração dental). Caso seja necessário avaliar a regressão de alguma lesão em tecido mole poderá ser utilizada a fotografia, caso você autorize. Você poderá desistir do estudo a qualquer momento. Esse estudo possui riscos em relação à confidencialidade dos dados e constrangimento durante as perguntas, assim como riscos relacionados à sua condição sistêmica (aumento ou queda da pressão ou glicemia durante o atendimento). Para minimizar os riscos você será atendido a nível hospitalar, antes do atendimento será requerido parecer médico sobre a sua condição sistêmica. No dia do atendimento odontológico será realizada aferição da pressão arterial e profilaxia antibiótica prévia aos indivíduos que necessitarem, de acordo com o parecer médico do nefrologista responsável. Em relação à confidencialidade dos dados os pesquisadores se comprometem a manter sigilo e usá-los de forma anônima apenas para fins científicos e para

própria informação dos participantes ao final da pesquisa. Caso algum questionamento lhe cause constrangimento poderá se recusar a responder a qualquer momento. Como benefício esse estudo lhe fornecerá tratamento odontológico; possível melhora nos níveis glicêmicos, caso você seja diabético; e o conhecimento da condição de saúde bucal e sua provável influência na condição sistêmica. Esse estudo será conduzido pelas pesquisadoras assistentes Samira Vasconcelos Gomes (32728572) e Danila Lorena Nunes dos Santos (2109-1197); e pelo pesquisador responsável Antonio Luiz Amaral Pereira (3272-8577).

Data: _____, _____, _____.

Assinatura do participante da pesquisa: _____.

Assinatura do Pesquisador Assistente: _____.

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____.

APÊNDICE B – FICHA CLÍNICA

FICHA CLÍNICA

Ficha _____

DATA DA AVALIAÇÃO: ____/____/____

1. Identificação do Participante:

Nome: _____ Sexo: ()F ()M

Idade: _____ Data de Nascimento ____/____/____ Renda bruta: _____

Município que reside: _____ Telefone: _____

Ultima visita ao dentista: _____ Procedimento: executado _____

Já Fumou: _____ Durante quantos anos: _____ Ano que parou: _____

Já usou bebidas alcoólicas: _____ Durante quantos anos: _____ Ano que parou: _____

2. Considerações sistêmicas:

Doença de Base: _____

Epilepsia: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI

Problema cardíaco: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI Qual: _____

Hipertensão: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI PA: _____

Asma: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI

Diabetes: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI

Ano de descoberta da doença renal: _____ Tempo de transplante: _____

Doador () Vivo () Falecido

Outras doenças: _____

Infecção anterior: Local _____ Medicamento usado: _____

Data: ____/____/____

Medicamentos em uso (colocar posologia):

3. Considerações Odontológicas:

Quantas vezes escova os dentes por dia? _____

Faz uso de fio ou fita dental? () SIM () NÃO Frequência: _____

Higiene bucal? () Boa () Regular () Deficiente

Uso de prótese dentária: () SIM () NÃO

Tipo de prótese: Superior () Total () Parcial () Removível () Fixa

Inferior: () Total () Parcial () Removível () Fixa

4. Dados odontológicos:

Presença de cálculo: () SIM () NÃO

CPOD C () P () O ()

Alteração em tecido mole: () SIM () NÃO

Se sim, qual: _____ Em que região: _____

5. Dados laboratoriais: (no máximo 7 dias antes/após): ____/____/____

Nível de Tracolimus (FK) _____;

Cálcio/ Fósforo/ Potássio ____/____/____;

Hemoglobina/Hematócrito ____/____;

Leucócitos _____;

Plaquetas _____;

Glicemia em jejum _____;

Triglicérides/ Colesterol total ____/____;

TGO/ TGP ____/____;

















Creatinina _____;

Ureia _____;

Ácido Úrico _____.

ODONTOGRAMA

Data: ____/____/____

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
															
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

ÍNDICE DE SANGRAMENTO GENGIVAL

Data: ____/____/____

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO:

0 = Ausência de sangramento à sondagem;

1 = Presença de sangramento à sondagem.

ISG = (nº de faces com sangramento/ nº total de dentes x 6) x 100 = _____%ÍNDICE DE PLACA VISÍVEL

Data: ____/____/____

Face																
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
V																
M																
L																
D																
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
V																
M																
L																
D																

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO:

0 = Ausência de sangramento à sondagem;

1 = Presença de sangramento à sondagem.

IPV = (nº de faces com placa visível/ nº total de dentes x 4) x 100 = _____%

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Condição Oral e Biomarcadores Séricos em Pacientes Transplantados Renais

Pesquisador: Antonio Luiz Amaral Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55991616.6.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.572.392

Apresentação do Projeto:

Vários estudos associam a doença periodontal a doenças sistêmicas, tais como diabetes mellitus, doença cardiovascular, artrite reumatoide, doenças respiratórias e doença renal crônica. O objetivo do trabalho é avaliar a condição oral e biomarcadores séricos em pacientes transplantados renais após terapia periodontal não cirúrgica. Trata-se de um estudo de intervenção do tipo caso-controle, de Junho de 2016 a Junho de 2018, com aproximadamente 150 indivíduos transplantados renais do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra, da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil. Os pacientes serão de ambos os sexos, na faixa etária de 18 a 65 anos, que possuam de 6 a 24 meses da realização de transplante. Serão excluídos os pacientes que se recusem a participar da pesquisa, usuários de aparelho ortodôntico e aqueles que não comparecerem à consulta odontológica. Primeiramente será realizada a entrevista para explicar os objetivos do estudo e os pacientes assinarão termo de consentimento livre e esclarecido. O paciente comparecerá a duas consultas para a realização da avaliação odontológica e tratamento

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 1.572.392

periodontal não cirúrgico. A condição oral será verificada por meio do CPO-D, exame periodontal e alterações na mucosa. Os resultados dos seguintes exames laboratoriais serão obtidos dos prontuários dos pacientes: diurese, fk (tacrolimus) /prednisona/mps, creatinina/uréia, sódio/potássio/magnésio, Hemoglobina/Hematócrito, glóbulos brancos/plaquetas, diferencial, glicose, antes e após o tratamento periodontal, respeitando o intervalo máximo de 7 dias entre a avaliação da condição periodontal e a coleta de sangue. Será realizada a análise comparativa entre os grupos (teste T independente ou Mann-whitney) e no mesmo grupo entre os dois tempos (Teste T pareado ou teste de Wilcoxon) com nível de significância de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

O objetivo do trabalho será avaliar a condição oral e biomarcadores séricos em pacientes transplantados renais após terapia periodontal não cirúrgica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar possível relação entre a condição periodontal e biomarcadores séricos.
- Relacionar a condição oral de pacientes transplantados renais ao uso de imunossupressores.
- Relacionar a condição oral de pacientes transplantados renais ao tempo de transplante e ao doador (vivo ou falecido).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Os participantes da pesquisa são pacientes transplantados, então além dos riscos de confidencialidade dos dados e constrangimento durante as perguntas existem riscos relacionados à sua condição sistêmica, porém, devido serem renais crônicos submetidos a transplante renal a grande maioria são pacientes hipertensos e diabéticos controlados. Para minimizar os riscos os pacientes serão atendidos a nível hospitalar, antes do atendimento será requerido parecer médico

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



Continuação do Parecer: 1.572.392

sobre a condição sistêmica do paciente (se está compensado). No dia do atendimento será aferida a pressão arterial e profilaxia antibiótica prévia ao tratamento periodontal não cirúrgico (raspagem supra e subgingival) será realizada (Sonis et al., 1996). Em relação à confidencialidade dos dados os pesquisadores se comprometem a manter sigilo e usar de forma anonimizada apenas para fins científicos e para própria informação dos participantes ao final da pesquisa. Para minimizar o risco em relação ao constrangimento será adicionado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a seguinte frase "Caro paciente, se algum questionamento lhe causar constrangimento poderá se recusar a responder a qualquer momento".

Benefícios

Essa pesquisa trará como benefício direto aos pacientes o fato de obter o diagnóstico da condição periodontal sendo encaminhados ao tratamento odontológico. Constata-se na literatura a possível relação da periodontite com doenças sistêmicas, então um segundo benefício direto seria melhora no controle das taxas glicêmicas. Como benefícios indiretos seria o conhecimento da condição de saúde bucal de pacientes transplantados renais e da possível influência na condição sistêmica. Dessa forma será possível planejar ações de saúde bucal para esse grupo em específico e despertar interesse na condição oral destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo visa avaliar a possível relação entre a doença periodontal e biomarcadores presentes em amostras de sangue em pacientes transplantados renais, sendo este assunto de grande interesse clínico e científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão presentes e de acordo com a resolução CNS 466/12.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



Continuação do Parecer: 1.572.392

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_707254.pdf	03/05/2016 19:08:28		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	03/05/2016 19:07:54	Danila Lorena Nunes dos Santos	Aceito
Outros	Declaracao_de_liberacao_do_local.pdf	28/04/2016 12:13:50	Danila Lorena Nunes dos Santos	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	28/04/2016 12:13:16	Danila Lorena Nunes dos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido.docx	28/04/2016 12:12:37	Danila Lorena Nunes dos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_pdf.pdf	28/04/2016 12:12:24	Danila Lorena Nunes dos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_doc.docx	28/04/2016 12:12:11	Danila Lorena Nunes dos Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 02 de Junho de 2016

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

ANEXO B – DIRETRIZES PARA PUBLICAÇÃO DE TRABALHOS NA JOURNAL OF ORAL DISEASES

Author Guidelines

The median processing time from submission to first decision for manuscripts submitted to *Oral Diseases* in the prior 12 months is 22 days.

Content of Author Guidelines: [1. General](#), [2. Ethical Guidelines](#), [3. Manuscript Submission Procedure](#), [4. Manuscript Types Accepted](#), [5. Manuscript Format and Structure](#), [6. After Acceptance](#).

Relevant Documents: [Online Open Order Form](#), [Standard Release Form for photographic consent](#)

Useful Websites: [Submission Site](#), [Articles Published in *Oral Diseases*](#), [Author Services](#), [Wiley-Blackwell's Ethical Guidelines](#), [Guidelines for Figures](#)

1. GENERAL

The editors encourage submissions of original articles, review articles, reports of meetings, book reviews and correspondence in the form of letters to the editor. *Oral Diseases* does not accept case reports.

Please read the instructions below carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information concerning the procedure after a manuscript has been accepted for publication in *Oral Diseases*. Authors are encouraged to visit [Wiley-Blackwell Author Services](#) for further information on the preparation and submission of articles and figures.

Avoiding allegations of plagiarism

The journal to which you are submitting your manuscript employs text matching software (iThenticate) to ensure against plagiarism. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published work. Authors should consider whether their manuscript may raise concerns via iThenticate, which will signal whether a paper is likely in any way to be plagiarized in a formal sense. iThenticate will also, however, signal whether a paper may be plagiarized by repeating work

of the submitting authors and thus be regarded as duplicate or redundant publication. Experience shows that, on occasion, large sections of submitted manuscripts can be close to verbatim in word choice from that seen in other papers from the authors' group. This has nothing to do with simple repetition of names/affiliations, but does involve common (not necessarily "standard") phrases that are more appropriately referenced instead of repeating. Alternatively, they can be rephrased differently. Previously published results, including numerical information and figures or images, should be labeled to make it clear where they were previously reported. Papers that present new analyses of results that have already been published (for example, subgroup analyses) should identify the primary data source, and include a full reference to the related primary publications. *Oral Diseases* will review and publish accepted manuscripts that report data included in conference proceedings in abstract form. In such cases, authors must be clear to readers that part of all of the manuscript's data have already been published in abstract form by so indicating using a footnote to the title that states the conference proceedings in which the relevant abstract was published. For full guidance on text matching and plagiarism, please refer to Section 3 ('Research Integrity') of Wiley's Ethics Guidelines at <https://authorservices.wiley.com/ethics-guidelines/index.html>.

2. ETHICAL GUIDELINES

Oral Diseases adheres to the ethical guidelines given below for publication and research.

2.1. Authorship and Acknowledgements

Authorship: *Oral Diseases* adheres to the [International Standards for Authors](#) published by the Committee on Publication Ethics (COPE). All authors named on a paper should agree to be named on the paper, and all authors so named should agree to the submission of the paper to *Oral Diseases* and approve the submitted and accepted versions of the publication. Any change to the author list should be approved by all authors, including any author who has been removed from the list.

Oral Diseases also adheres to the [definition of authorship](#) set up by The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE authorship criteria should be based on 1) substantial contributions to conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data, 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3.

It is a requirement that the corresponding author submit a short description of each individual's contribution to the research and its publication. Upon submission of a manuscript all co-authors should also be registered with a correct e-mail addresses. If any of the e-mail addresses supplied are incorrect, the corresponding author will be contacted by the Journal Administrator.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as authors but who contributed to the research. Authors must acknowledge any assistance that they have received (e.g. provision of writing assistance, literature searching, data analysis, administrative support, supply of materials). If/how this assistance was funded should be described and included with other funding information. "Acknowledgements" should be brief and should not include thanks to anonymous referees and editors. Where people are acknowledged, a covering letter demonstrating their consent must be provided.

2.2. Ethical Approvals

Human Subjects: Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association [Declaration of Helsinki](#) (version 2002) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included.

Photographs of People: Oral Diseases follows current HIPAA guidelines for the protection of patient/subject privacy. If an individual pictured in a digital image or photograph can be identified, his or her permission is required to publish the image. The corresponding author must either submit a letter signed by the patient authorizing Oral Diseases to publish the image/photo, or complete the 'Standard Release Form for photographic consent' available at the top of this page or by clicking the "instructions and Forms" link on the ScholarOne Manuscripts submission site. The approval must be received by the Editorial Office prior to final acceptance of the manuscript for publication. Otherwise, the image/photo must be altered such that the individual cannot be identified (black bars over eyes, tattoos, scars, etc.). Oral Diseases will not publish patient photographs that will in any way allow the patient to be identified, unless the patient has given their express consent.

Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

Animal Study: When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

2.3 Clinical Trials

Clinical Trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A [CONSORT checklist](#) and [flowchart](#) should also be included in the submission material. Clinical trials can be registered in any free, public clinical trials registry such as <http://www.clinicaltrials.gov> or <http://isrctn.org/>. A list of further registries is available at <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>. As stated in an editorial published in *Oral Diseases*([12:217-218](#)), 2006), all manuscripts reporting results from a clinical trial must indicate that the trial was fully registered at a readily accessible website. The clinical trial registration number and name of the trial register will be published with the paper.

2.4 DNA Sequences and Crystallographic Structure Determinations

Papers reporting protein or DNA sequences and crystallographic structure determinations will not be accepted without a Genbank or Brookhaven accession number, respectively. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

2.5 Conflict of Interest and Source of Funding

All sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript must be fully acknowledged, and any potential grant holders should be listed. Authors are also required to disclose any possible conflict of interest. These include financial (for example patent, ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fee). Information on sources of funding and any potential conflict of interest should be disclosed at submission under the heading "Acknowledgements".

2.6 Appeal of Decision

The decision on a paper is final and cannot be appealed.

2.7 Permissions

If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

2.8 Copyright and OnlineOpen

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper. The corresponding author MUST submit the CTA as it is a requirement for publication.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions http://exchanges.wiley.com/authors/copyright-and-permissions_333.html.

Online Open

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley InterScience, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-406241.html>. Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen_order.asp. Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://exchanges.wiley.com/authors/copyright-and-permissions_333.html and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements.

For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

Additionally, authors are themselves responsible for obtaining permission to reproduce copyright material from other sources.

3. MANUSCRIPT SUBMISSION PROCEDURE

Oral Diseases only accepts online submission of manuscripts. Manuscripts should be submitted at the online submission site: <http://mc.manuscriptcentral.com/odi>. Complete instructions for submitting a manuscript are available at the site upon creating an account. Assistance for submitting papers can be sought with the editorial assistant Lisa Walton at: odiedoffice@wiley.com

Upon successful submission, the journal administrator will check that all parts of the submission have been completed correctly. If any necessary part is missing or if the manuscript does not fulfil the requirements as specified below, the corresponding author will be asked either to adjust the submission according to specified instructions or to submit their paper to another journal.

3.1. Getting Started

Launch your web browser (supported browsers include Internet Explorer 5.5 or higher, Safari 1.2.4, or Firefox 1.0.4 or higher) and go to the journal's online Submission Site: <http://mc.manuscriptcentral.com/odi>

- Log-in or, if you are a new user click on 'register here'.

- If you are registering as a new user.- After clicking on 'register here', enter your name and e-mail information and click 'Next'. Your e-mail information is very important. - Enter your institution and address information as appropriate, and then click 'Next.' - Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your areas of expertise. Click 'Finish'.
- If you are registered as user, but have forgotten your log in details, enter your e-mail address under 'Password Help'. The system will send you an automatic user ID and a new temporary password.
- Log-in and select 'Corresponding Author Centre'.

3.2. Submitting Your Manuscript

After you have logged into your 'Corresponding Author Centre', submit your manuscript by clicking the submission link under 'Author Resources'.

- Enter data and answer questions as appropriate. You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter.
- Click the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen.
- You are required to register all of your co-authors with a functioning e-mail address. If the e-mail address is incorrect, you will be contacted by the journal administrator.
- You are required to upload your files: Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer. Select the designation of each file in the drop down next to the Browse button. When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.
- Review your submission (in HTML and PDF format) before completing your submission by sending it to the Journal. Click the 'Submit' button when you are finished reviewing.

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

3.3. Manuscript Files Accepted

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc/.docx) or Rich Text Format (.rft) files (not write-protected) plus separate figure files. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing. The files will be automatically converted to HTML and PDF on upload and will be used for the review process. The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, text, references, acknowledgements, tables, and figure legends, but no embedded figures. In the text file, please reference figures as for instance 'Figure 1', 'Figure 2' etc to match the tag name you choose for individual figure files uploaded. Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below.

3.4. Blinded Review

All manuscripts submitted to *Oral Diseases* will be reviewed by two experts in the field. *Oral Diseases* uses single blinded review. The names of the reviewers will thus not be disclosed to the author submitting a paper.

3.5. Suggest a Reviewer

Oral Diseases attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, you must suggest the names and current e-mail addresses of from 2-4 potential reviewers whom you consider capable of reviewing your manuscript in an unbiased way.

3.6. Suspension of Submission Mid-way in the Submission Process

You may suspend a submission at any phase before clicking the 'Submit' button and save it to submit later. The manuscript can then be located under 'Unsubmitted Manuscripts' and you can click on 'Continue Submission' to continue your submission when you choose to.

3.7. E-mail Confirmation of Submission

After submission you will receive an e-mail to confirm receipt of your manuscript. If you do not receive the confirmation e-mail after 24 hours, please check your e-mail address carefully in the system. If the e-mail address is correct please contact your IT department. The error may be caused by some sort of spam filtering on your e-mail server. Also, the e-mails should be received if the IT department adds our e-mail server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

3.8. Manuscript Status

The average time from submission to first decision for manuscripts submitted to *Oral Diseases* is 20 days. You can access ScholarOne Manuscripts (formerly known as Manuscript Central) any time to check your 'Author Centre' for the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

3.9. Submission of Revised Manuscripts

To upload a revised manuscript, locate your manuscript under 'Manuscripts with Decisions' and click on 'Submit a Revision'. Please remember to delete any old files uploaded when you upload your revised manuscript.

4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Original Research Articles: Manuscripts reporting laboratory investigations, well-designed and controlled clinical research, and analytical epidemiology are invited. Studies related to aetiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment are all of interest, but all papers must be based on rigorous hypothesis-driven research. Areas of interest include autoimmune, endocrine, genetic, infectious, metabolic and mucosal diseases; cancer and pre-cancerous conditions; chemosensory, developmental, geriatric and motor disorders, pain and wound healing. Randomised trials must adhere to the [CONSORT guidelines](#), and a [CONSORT checklist](#) and [flowchart](#) must be submitted with such papers. Please also refer to the notes under section 2.3 above. Observational studies must adhere to the [STROBE guidelines](#), and a [STROBE checklist](#) must be submitted with such papers. Diagnostic accuracy studies must adhere to the [STARD guidelines](#), and a [STARD checklist](#) must be submitted with such papers.

Review Papers: *Oral Diseases* commissions review papers and also welcomes uninvited reviews. Systematic reviews with or without meta-analyses must adhere to the [PRISMA guidelines](#), and a [PRISMA checklist](#) and [flowchart](#) must be submitted with such papers.

Letters to the Editors: Letters, if of broad interest, are encouraged. They may deal with material in papers published in *Oral Diseases* or they may raise new issues, but should have important implications. Only one letter may be submitted by any single author or group of authors on any one published paper.

Case Reports: *Oral Diseases* does not accept case reports and instead recommends that authors submit to [Clinical Case Reports](#) an open access journal published by Wiley.

Meeting Reports: Will be considered by the editors for publication only if they are of wide and significant interest.

Invited Concise Reviews: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only, and consist of around 2500-2750 words, with a maximum of one table or image and 25 references.

Invited Medical Reviews: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only, and consist of around 2500-2750 words, with a maximum of one table or image and 25 references.

Invited Commentaries: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only.

Invited Editorials: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only.

Invited Book Reviews: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only.

5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

5.1. Page Charge

Articles exceeding 6 published pages, including title page, abstract, references, table/figure legends and tables and figures, are subject to a charge of GBP70 per additional page. As a guide, one published page amounts approximately to 850 words, or two to four small tables/figures. Additional supplementary material (including text and figures), which does not fit within the page limits, can be published online only as supporting information.

5.2. Format

Language: Authors should write their manuscripts in British English using an easily readable style. Authors whose native language is not English should have a native English speaker read and correct their manuscript. Spelling and phraseology should conform to standard British usage and should be consistent throughout the paper. A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication.

Presentation: Authors should pay special attention to the presentation of their findings so that they may be communicated clearly. The background and hypotheses underlying the study as well as its main conclusions should be clearly explained. Titles and abstracts especially should be written in language that will be readily intelligible to any scientist.

Technical jargon: should be avoided as much as possible and clearly explained where its use is unavoidable.

Abbreviations: *Oral Diseases* adheres to the conventions outlined in *Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Medical and Scientific Editors and Authors*. Non-standard abbreviations must be used three or more times and written out completely in the text when first used.

5.3. Structure: All papers submitted to *Oral Diseases* should include:

- Title Page
- Structured Abstract (reviews need not include a structured abstract)
- Main text
- References
- (Figures)
- (Figure Legends)
- (Tables)

Title Page: should be part of the manuscript uploaded for review and include:

- A title of no more than 100 characters including spaces
- A running title of no more than 50 characters
- 3-6 keywords
- Complete names and institutions for each author
- Corresponding author's name, address, email address and fax number
- Date of submission (and revision/resubmission)

Abstract: is limited to 200 words in length and should contain no abbreviations. The abstract should be included in the manuscript document uploaded for review as well as separately where specified in the submission process. The abstract should convey the essential purpose and message of the paper in an abbreviated form set out under:

- Objective(s),
- Subject(s) (or Materials) and Methods,
- Results,
- Conclusions(s).

The Main Text of Original Research Articles should be organised as follows

Introduction: should be focused, outlining the historical or logical origins of the study and not summarize the results; exhaustive literature reviews are inappropriate. It should close with the explicit statement of the specific aims of the investigation.

Materials and Methods must contain sufficient detail such that, in combination with the references cited, all clinical trials and experiments reported can be fully reproduced. As a condition of publication, authors are required to make materials and methods used freely available to academic researchers for their own use. This includes antibodies and the constructs used to make transgenic animals, although not the animals themselves. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

(i) Clinical trials: As noted above, these should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A [CONSORT checklist](#) should also be included in the submission material. Clinical trials can be registered in any of the following free, public clinical trials registries:

www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/>, <http://isrctn.org/>

.As stated in an editorial published in *Oral Diseases* (12:217-218), 2006), all manuscripts reporting results from a clinical trial must indicate that the trial was fully registered at a readily accessible website. The clinical trial registration number and name of the trial register will be published with the paper.

(ii) Experimental subjects: As noted above, experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association [Declaration of Helsinki](#) (version 2002) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used. When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

(iii) Suppliers: Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included.

Results: should present the observations with minimal reference to earlier literature or to possible interpretations.

Discussion: may usually start with a brief summary of the major findings, but repetition of parts of the abstract or of the results sections should be avoided. The section should end with a brief conclusion and a comment on the potential clinical relevance of the findings. Statements and interpretation of the data should be appropriately supported by original references.

Acknowledgements: Should be used to provide information on sources of funding for the research, any potential conflict of interest and to acknowledge contributors to the study that do not qualify as authors. All sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript must be fully acknowledged, and any potential grant holders should be listed. Acknowledgements should be brief and should not include thanks to anonymous referees and editors. Where people are acknowledged, a covering letter demonstrating their consent must be provided.

5.4. References

References should be prepared according to the *Publication Manual of the American Psychological Association* (6th edition). This means in-text citations should follow the author-date method whereby the author's last name and the year of publication for the source should appear in the text, for example, (Jones, 1998). For references with three to five authors, all authors should be listed only on the first occurrence of the in-text citation, and in subsequent in-text occurrences only the first author should be listed followed by '*et al.*'. The complete reference list should appear alphabetically by name at the end of the paper.

A sample of the most common entries in reference lists appears below. Please note that a DOI should be provided for all references where available. For more information about APA referencing style, please refer to the [APA website](#). Please note that for journal articles, issue numbers are not included unless each issue in the volume begins with page one.

Journal article

Example of reference with 2 to 7 authors

Beers, S. R., & De Bellis, M. D. (2002). Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *159*, 483–486. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.483

Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., Castellote, J. M., White, S., & Frith, U. (2003). Theories of developmental dyslexia: Insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, *126*(4), 841–865. doi: 10.1093/brain/awg076

Example of reference with more than 7 authors

Rutter, M., Caspi, A., Fergusson, D., Horwood, L. J., Goodman, R., Maughan, B., ... Carroll, J. (2004). Sex differences in developmental reading disability: New findings from 4 epidemiological studies. *Journal of the American Medical Association*, 291(16), 2007–2012. doi: 10.1001/jama.291.16.2007

Book edition

Bradley-Johnson, S. (1994). *Psychoeducational assessment of students who are visually impaired or blind: Infancy through high school* (2nd ed.). Austin, TX: Pro-ed.

5.5. Tables, Figures and Figure Legends

Figures: All figures and artwork must be provided in electronic format. Please save vector graphics (e.g. line artwork) in Encapsulated Postscript Format (EPS) and bitmap files (e.g. half-tones) or clinical or in vitro pictures in Tagged Image Format (TIFF).

Detailed information on our digital illustration standards can be found at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Check your electronic artwork before submitting it: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/eachecklist.asp>.

Unnecessary figures and parts (panels) of figures should be avoided: data presented in small tables or histograms, for instance, can generally be stated briefly in the text instead. Figures should not contain more than one panel unless the parts are logically connected.

Figures divided into parts should be labelled with a lower-case, boldface, roman letter, a, b, and so on, in the same type size as used elsewhere in the figure. Lettering in figures should be in lower-case type, with the first letter capitalized. Units should have a single space between the number and unit, and follow SI nomenclature common to a particular field. Unusual units and abbreviations should be spelled out in full or defined in the legend. Scale bars should be used rather than magnification factors, with the length of the bar defined in the legend rather than on the bar itself. In general visual cues (on the figures themselves) are preferred to verbal explanations in the legend (e.g. broken line, open red triangles etc).

Color figures

Color figures may be published online free of charge; however, the journal charges for publishing figures in colour in print. If the author supplies colour figures at Early View publication, they will be invited to complete a colour charge agreement in RightsLink for Author Services. The author will have the option of paying immediately with a credit or debit card, or they can request an invoice. If the author chooses not to purchase color printing, the figures will be converted to black and white for the print issue of the journal.

Guidelines for Cover Submissions

If you would like to send suggestions for artwork related to your manuscript to be considered to appear on the cover of the journal, please [follow these general guidelines](#).

Video Abstracts

Bring your research to life by creating a video abstract for your article! Wiley partners with Research Square to offer a service of professionally produced video abstracts. Learn more about video abstracts at www.wileyauthors.com/videoabstracts and purchase one for your article at <https://www.researchsquare.com/wiley/> or through your Author Services Dashboard. If you have any questions, please direct them to videoabstracts@wiley.com.

6. AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of a paper for publication, the manuscript will be forwarded to the Production Editor who is responsible for the production of the journal.

Proof Corrections

The corresponding author will receive an e-mail alert containing a link to a website. A working e-mail address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site.

Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following website: www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html. This will enable the file to be opened, read on screen, and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no e-mail address is available; in your absence, please arrange for a colleague to access your e-mail to retrieve the proofs.

Proofs must be returned to the Production Editor within **three days** of receipt.

As changes to proofs are costly, we ask that you only correct typesetting errors. Excessive changes made by the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately. Other than in exceptional circumstances, all illustrations are retained by the publisher. Please note that the author is responsible for all statements made in their work, including changes made by the copy editor.

Early View (Publication Prior to Print)

Oral Diseases is covered by Wiley-Blackwell's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue.

Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

Author Services

Online production tracking is available for your article once it is accepted by registering with [Wiley-Blackwell's Author Services](#).