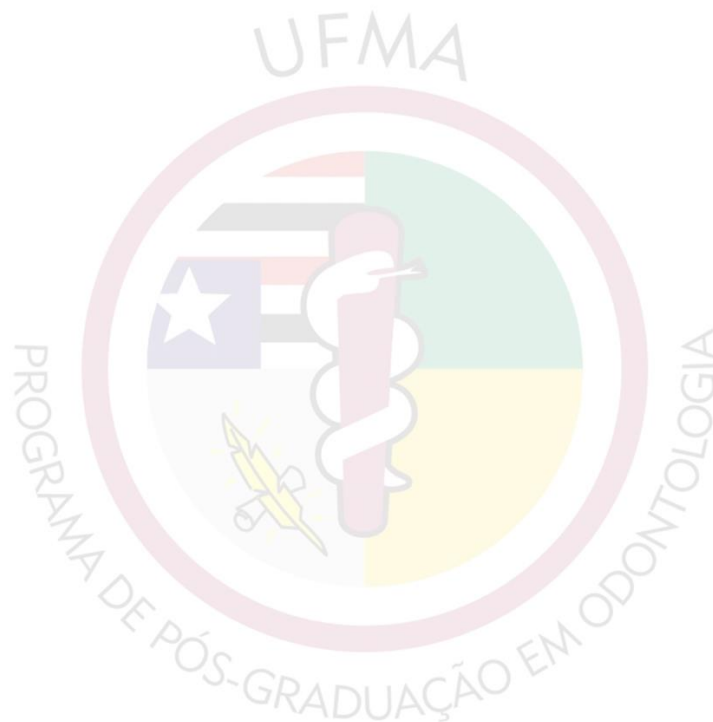




UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA



**RELAÇÃO ENTRE CONDIÇÃO  
PERIODONTAL, MARCADORES DO  
METABOLISMO GLICÊMICO E  
PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E  
HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS RENAIIS**



SÃO LUÍS

2023

**SAMIRA VASCONCELOS GOMES**

**Relação entre condição periodontal, marcadores do metabolismo glicêmico e parâmetros bioquímicos e hematológicos em pacientes transplantados renais**

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

**Orientador:** Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues.

**SÃO LUÍS**

**2023**

Gomes, Samira Vasconcelos.

Relação entre condição periodontal, marcadores do metabolismo glicêmico e parâmetros bioquímicos e hematológicos em pacientes transplantados renais. / Samira Vasconcelos Gomes –2023.

106 f.

Orientador: Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues.

Tese (Doutorado em Odontologia) – Programa de Pós-graduação em Odontologia/CCBS, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão, Brasil, 2023.

1. Periodontite. 2. Desbridamento Periodontal. 3. Hiperglicemia. 4. Biomarcadores. 5. Transplante de Rim. I. Rodrigues, Vandilson Pinheiro. II. Título.

**SAMIRA VASCONCELOS GOMES**

**Relação entre condição periodontal, marcadores do metabolismo glicêmico e parâmetros bioquímicos e hematológicos em pacientes transplantados renais**

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Doutorado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia 27/07/2023, considerou a candidata:

( ) APROVADO

( ) REPROVADO

Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues  
Universidade Federal do Maranhão  
(Orientador)

Prof. Dr. Moan Jéfter Fernandes Costa  
Universidade de Pernambuco

Profa. Dra. Brunna Verna Castro Gondinho  
Universidade Estadual do Piauí

Prof. Dr. Bruno Braga Benatti  
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Consuelo Penha Castro Marques  
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Cyrene Piazero Silva Costa  
Universidade Ceuma  
(Suplente)

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

***Dedico este trabalho...***

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

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço primeiramente à **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 ao final desta etapa de minha vida.

Ao **Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues**, meu orientador, que me acompanha desde o Mestrado e seguiu firme comigo no Doutorado; pela amizade, acolhimento, incentivo, dicas, conselhos e toda atenção a mim concedida; por acreditar, e me fazer acreditar, na minha capacidade; e por ter sido uma importante ferramenta na concretização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Antonio Luiz Amaral Pereira**, por ter me dado a oportunidade de ser sua orientanda no Mestrado e ter continuado comigo na fase inicial do Doutorado; pelos ensinamentos guiados por sua experiência; pelas revisões e incentivo; e por sua contribuição imprescindível para o desenvolvimento deste trabalho.

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

À **Prof. Dra. Maria Carmen Fontoura Nogueira da Cruz** que foi quem despertou em mim o interesse em fazer Mestrado e Doutorado, se tornando meu sonho e meta há mais de 10 anos.

À **Profa. Dra. Luciana Salles Branco de Almeida** pelo tempo, análises e sugestões que contribuíram para melhorar o resultado final deste trabalho.

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 **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 do reitor Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, por minha formação e amparo profissional.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão**, na pessoa do coordenador Prof. Dr. José Roberto De Oliveira Bauer, pela solicitude e competência.

Ao **Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão**, sob a coordenação do Prof. Dr. Darlon Martins Lima, 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

A grande prevalência de doença periodontal em indivíduos com doença renal crônica tem sido consistentemente relatada na literatura. Evidências têm reforçado que há uma possível relação entre a inflamação periodontal e alterações sistêmicas em pacientes renais crônicos. Entretanto, verificou-se uma escassez de estudos de intervenção com o intuito de analisar se há impacto da terapia periodontal não cirúrgica (TPNC) nestes marcadores sistêmicos. Dessa forma, a presente tese teve como objetivos: [1] investigar a relação entre a condição periodontal e os marcadores do nível glicêmico em transplantados renais; e [2] analisar o efeito da TPNC nos desfechos clínicos e nos marcadores séricos de indivíduos após o transplante renal (KTx). Esta tese é composta por dois capítulos. No primeiro deles, o objetivo foi investigar a relação entre a condição periodontal e a hiperglicemia em pacientes após o KTx, através de um estudo transversal que analisou 44 pacientes transplantados renais, 25 homens e 19 mulheres com idade mediana de 43 anos. A gravidade da periodontite foi categorizada em estágios de I a IV e a hiperglicemia foi analisada em diferentes pontos de corte de glicemia em jejum (FBG) (100 mg/dL, 110 mg/dL, 120 mg/dL, 126 mg/dL, 140 mg/dL). Idade, histórico de tabagismo, diabetes mellitus tipo 2 prévio (DM2) e doença cardiovascular prévia (DCV) foram considerados cofatores. Foi realizada modelagem de regressão logística multivariada com periodontite como exposição e hiperglicemia como desfecho. Análise de caminho foi realizada com a variável FBG como um desfecho contínuo. Como resultado, observou-se que pacientes com periodontite tiveram maior probabilidade de apresentar hiperglicemia a partir do ponto de corte de 120 mg/dL de FBG nos pacientes após o KTx, mesmo após ajustes. Adicionalmente, a gravidade da periodontite foi positivamente associada ao nível de FBG ( $\beta = 0,323$ ,  $SE = 0,127$ ,  $P = 0,011$ ) nos pacientes transplantados renais. Esses achados sugerem que a periodontite pode estar relacionada ao aumento da hiperglicemia e dos níveis de FBG em pacientes KTx. O segundo capítulo apresenta um estudo de intervenção, realizado com 20 pacientes transplantados renais (9 mulheres e 11 homens, com idade média de 44,4 anos), que teve como objetivo analisar o efeito da TPNC sobre a contagem de leucócitos, glicemia em jejum, hemoglobina, hematócrito, creatinina e ácido úrico nestes pacientes. A coleta de dados periodontais e séricos foi realizada no início (antes da TPNC) e 90 dias após a TPNC. A avaliação periodontal incluiu: Profundidade de Sondagem (PS), Nível de Inserção Clínica (NIC), Índice de Sangramento à Sondagem (ISS) e Índice de Placa Visível (VPI). Os pacientes foram classificados como periodontite presente ou ausente e realizado o estadiamento (Estágio

1 a 4) de acordo com os critérios do 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. O paciente foi classificado com periodontite quando apresentasse NIC interdental detectável em  $\geq 2$  dentes não adjacentes, ou NIC vestibular ou lingual de  $\geq 3$  mm e profundidade de bolsa  $> 3$  mm detectável em pelo menos dois dentes. A TPNC (raspagem e alisamento radicular) seguida de polimento dental, foi realizada em sessão única e com curetas periodontais tipo Gracey e aparelho ultrassom. Foram calculados os valores delta ( $\Delta$  = 90 dias após a TPNC – antes da TPNC). Testes paramétricos foram incluídos na análise estatística. O nível de significância adotado foi de 5%. Os pacientes apresentaram redução no percentual de sítios com PS  $\geq 3$  mm, no percentual de sítios com PS  $\geq 4$  mm e ISS 90 dias após a TPNC. O delta dos leucócitos séricos mostrou uma correlação direta com o percentual de sítios com NIC  $\geq 3$  mm ( $r = 0,645$ ,  $P = 0,002$ ) e ISS ( $r = 0,663$ ,  $P = 0,001$ ); e o delta do ácido úrico apresentou correlação direta com o percentual de sítios com NIC  $\geq 3$  mm ( $r = 0,562$ ;  $P = 0,010$ ). Em conclusão, a TPNC parece ter impacto na redução dos níveis séricos de leucócitos totais e ácido úrico, sugerindo um efeito benéfico na saúde sistêmica em pacientes receptores de transplante renal. Estes resultados reforçam a importância da inclusão da assistência odontológica no acompanhamento destes pacientes para a manutenção da saúde periodontal e sistêmica.

**Palavras-chave:** Periodontite; Desbridamento Periodontal; Hiperglicemia; Biomarcadores; Transplante de Rim.

## ABSTRACT

The high prevalence of periodontal disease in individuals with chronic kidney disease has been consistently reported in the literature. Evidence has reinforced that there is a possible relationship between periodontal inflammation and systemic changes in chronic kidney disease patients. However, there was a lack of intervention studies that aim to analyze whether there is an impact of non-surgical periodontal therapy (NSPT) on these systemic markers. Thus, the present thesis had the following objectives: [1] to investigate the relationship between the periodontal status and markers of the glycemic level in kidney transplant recipients; and [2] to analyze the effect of NSPT on clinical outcomes and serum markers of individuals after kidney transplantation (KTx). This thesis consists of two chapters. In the first one, the objective was to investigate the relationship between periodontal condition and hyperglycemia in patients after KTx, through a cross-sectional study that analyzed 44 kidney transplant patients, 25 men and 19 women with a median age of 43 years. The severity of periodontitis was categorized into stages I to IV and hyperglycemia was analyzed at different fasting blood glucose (FBG) cutoff points (100 mg/dL, 110 mg/dL, 120 mg/dL, 126 mg/dL, 140 mg/dL). Age, smoking history, previous type 2 diabetes mellitus (DM2) and previous cardiovascular disease (CVD) were considered cofactors. Multivariate logistic regression modeling was performed with periodontitis as exposure and hyperglycemia as outcome. Pathway analysis was performed with the FBG as a continuous outcome. As results, it was observed that patients with periodontitis had increased odds of hyperglycemia from 120 mg/dL FBG cutoff in KTx recipients, even after adjustments. Additionally, periodontitis severity was positively associated with FBG level ( $\beta = 0.323$ ,  $SE = 0.127$ ,  $P = 0.011$ ) in KTx recipients. These findings suggest that periodontitis may be related to increased hyperglycemia and FBG levels in KTx patients. The second chapter presents an intervention study, carried out with 20 kidney transplant patients (9 women and 11 men, with an average age of 44.4 years), which aimed to analyze the effect of NSPT on white blood cell (WBC) count, fasting blood glucose, hemoglobin, hematocrit, creatinine and uric acid in these patients. Periodontal and serum data collection was performed at baseline (before NSPT) and 90 days after NSPT. Periodontal assessment included: Probing Depth (PD), Clinical Attachment Level (CAL), Bleeding on Probing (BOP) and Visible Plaque Index (VPI). Patients with or without periodontitis and categorized into stages (1 to 4) according to the criteria of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Patients were classified with periodontitis when they presented interdental CAL

detectable at  $\geq 2$  non-adjacent teeth, or buccal or oral CAL  $\geq 3$  mm with pocketing  $> 3$  mm detectable in at least two teeth. NSPT (scaling and root planing) followed by dental polishing was performed in a single session using Gracey periodontal curettes and an ultrasound device. Delta values ( $\Delta = 90$  days after NSPT – before NSPT) were calculated. Parametric tests were included in the statistical analysis. The significance level adopted was 5%. Patients showed a reduction in the percentage of sites with PD  $\geq 3$  mm, in the percentage of sites with PD  $\geq 4$  mm and BOP 90 days after NSPT. The delta of WBC count showed a direct correlation with the percentage of sites with CAL  $\geq 3$  mm ( $r = 0.645$ ,  $P = 0.002$ ) and BOP ( $r = 0.663$ ,  $P = 0.001$ ); and the delta of uric acid showed a direct correlation with the percentage of sites with CAL  $\geq 3$  mm ( $r = 0.562$ ;  $P = 0.010$ ). In conclusion, NSPT seems to have an impact on the reduction of serum levels of WBC count and uric acid, suggesting a beneficial effect on systemic health in kidney transplant recipients. These results reinforce the importance of including dental care in the follow-up of these patients to maintain periodontal and systemic health.

**Keywords:** Periodontitis; Periodontal debridement; Hyperglycemia; Biomarkers; Kidney Transplantation.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>x</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1 Doença Renal Crônica (DRC)	13
1.2 DRC e Transplante Renal no mundo	15
1.3 DRC e Transplante Renal no Brasil	15
1.4 DRC e Doença Periodontal (DP) e Biomarcadores séricos	17
1.5 Achados do nosso grupo nessa linha de pesquisa	20
<b>2. CAPÍTULO I</b>	<b>22</b>
<b>3. CAPÍTULO II</b>	<b>45</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>69</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>70</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA</b>	<b>78</b>
<b>APÊNDICE C – PRODUÇÕES ASSOCIADAS</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO B – DIRETRIZES PARA PUBLICAÇÃO DE TRABALHOS NA JOURNAL OF ORAL DISEASES</b>	<b>90</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 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. Este desequilíbrio das funções regulatórias, excretórias e endócrinas, resulta na elevação de catabólitos não voláteis, principalmente, das concentrações séricas de ureia e creatinina (OBRADOR & PEREIRA, 2002; KDIGO, 2013).

As diretrizes internacionais definem a DRC como função renal diminuída, demonstrada pela TFG abaixo de 60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> 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 1,73m<sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> )	G1	Normal	>105					
			90-104					
	G2	Leve	75-89					
			60-74					
	G3a	Moderado - leve	45-59					
	G3b	Moderado - grave	30-44					
	G4	Grave	15-29					
G5	Falência renal	<15						

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

Estudos indicam que hipertensão arterial e diabetes mellitus são as principais doenças de base da DRC (LEVEY & CORESH, 2012; KDIGO, 2013; WEBSTER et al., 2017;

THOMÉ et al., 2019). Muitos pacientes com diabetes e DRC não apresentam características típicas da glomeruloesclerose diabética, e os achados patológicos da nefrosclerose hipertensiva costumam ser mais graves do que o esperado devido ao nível da pressão arterial. A glomeruloesclerose diabética é caracterizada por piora lenta da albuminúria, hipertensão e declínio progressivo da TFG, algumas vezes com síndrome nefrótica. A nefrosclerose hipertensiva não tem marcadores distintos de dano renal, mas podem ocorrer altas concentrações de albuminúria após o início da redução da TFG (LEVEY & CORESH, 2012).

Dentre as alterações endócrinas associadas à perda da função renal destaca-se deficiência na síntese de calcitriol, um derivado da vitamina D, que reduz a absorção intestinal de cálcio (Ca) (TANGPRICHA & WASSE, 2014) e subsequente hipocalcemia em pacientes sob hemodiálise (ZIMMERMAN et al., 2013); elevados níveis plasmáticos de fósforo (P), devido a falha de sua excreção via túbulos renais (COLLINSON et al., 2014); e como mecanismo compensatório da homeostase entre Ca e P, o organismo incrementa a síntese de paratormônio (PTH) (PATEL, et al., 2011), levando ao hiperparatireoidismo secundário associado a calcificações extra ósseas, osteoporose e aumento da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) (PALMER et al., 2011). Portanto a aferição rotineira destes componentes séricos é necessária para otimizar as intervenções clínicas e observar possíveis desfechos adversos (RODRIGUES et al., 2016; WEBSTER et al., 2017).

Entre as modalidades utilizadas no tratamento da falência renal ou doença renal crônica terminal (DRCT) estão tratamento conservador (também chamado de tratamento paliativo ou não dialítico) e terapia de reposição renal (na forma de diálise e transplante renal) (WEBSTER et al., 2017). A hemodiálise depura toxinas do sangue, elimina o excesso de sal e de líquidos, controla a pressão arterial e ajuda o organismo a manter o equilíbrio de eletrólitos (KDIGO, 2013). 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).

Os receptores do novo órgão, com exceção em casos que o doador e o receptor são gêmeos univitelinos, serão submetidos a uma terapia imunossupressora ao longo da vida, para impedir o processo de rejeição aguda e a deterioração da função do enxerto (JAGASIA et al., 2015). O risco de rejeição aguda é maior nos 3 primeiros meses após o transplante, sendo necessário doses mais altas de imunossupressor. As recomendações para medicamentos imunossupressores são complexas, porque combinações de múltiplas classes de drogas são usadas e as escolhas entre diferentes regimes são determinadas pelas compensações entre benefícios e danos. Normalmente, um maior grau de imunossupressão pode reduzir o risco de

rejeição, mas também pode aumentar o risco de infecção e câncer (LEVEY & CORESH, 2012; KDIGO, 2013).

## **1.2 DRC e Transplante Renal no mundo**

A carga global da doença renal crônica é substancial e crescente: aproximadamente 10% dos adultos em todo o mundo são afetados por alguma forma de doença renal crônica, o que resulta em 1,2 milhão de mortes e 28,0 milhões de anos de vida perdidos a cada ano. Até 2040, estima-se que a doença renal crônica se torne a quinta principal causa de morte em todo o mundo - um dos maiores aumentos projetados entre todas as principais causas de morte (KALANTAR-ZADEH et al., 2021).

A incidência e prevalência da DRCT variam no mundo. Mais de 80% dos indivíduos que recebem tratamento para DRCT residem em países com grande população idosa com acesso a cuidados de saúde (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 sobrevivência 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, entretanto apenas 25% recebem um transplante renal, enquanto 6% morrem esperando 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 censo nacional da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) estima que o número total de indivíduos em diálise crônica no país em julho de 2021 foi de 148.363 pessoas, apresentando tendência ascendente nos últimos 20 anos. O número estimado de óbitos no ano todo foi de 33.101, e a taxa bruta de mortalidade anual diminuiu de 24,5% em 2020 para 22,3% em 2021. É importante ressaltar que em ambos os anos, a COVID-19 teve grande impacto na taxa de mortalidade, sendo de 4,2% em 2020 e 5,3% em 2021 (SALDANHA et al., 2022).

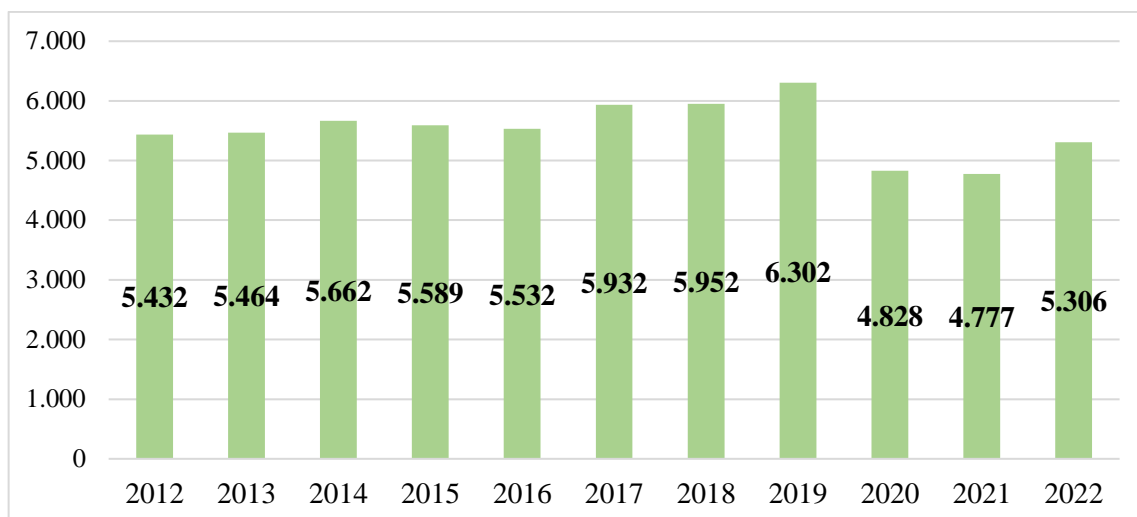


As estimativas populacionais do Brasil e de cada região do país utilizadas nos cálculos de taxas de prevalência apresentadas a seguir foram feitas a partir de estimativas atualizadas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para julho de 2021. A taxa de prevalência estimada de tratamento dialítico crônico em 2021 foi de 696 indivíduos por milhão da população (pmp), variando por região entre 376 indivíduos/pmp na região Norte a 838 indivíduos/pmp na região Sudeste, sendo de 611 no Nordeste. A prevalência aumentou em todas as regiões ao longo dos anos, apresentando uma redução significativa apenas na região Centro-Oeste, de 786 em 2020 para 725 em 2021 (SALDANHA et al., 2022).

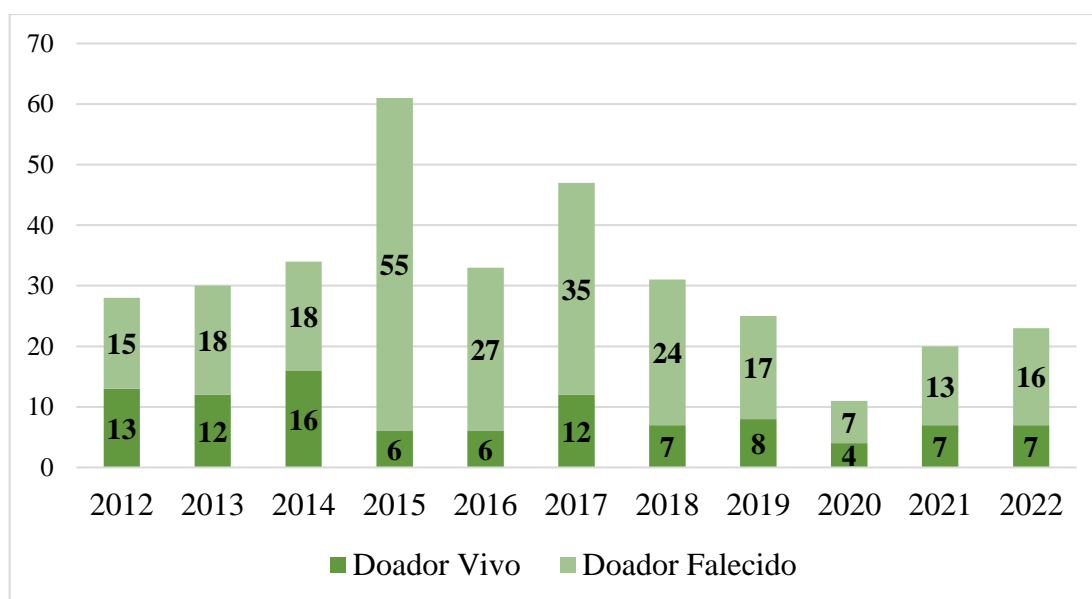
Em estimativas realizadas por Saldanha et al. (2022) para o período de julho de 2021, verificou-se que a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus foram as principais doenças de base do DRC, representando quase um terço de todos os casos cada, com 32% e 30% respectivamente. Em relação à modalidade de diálise, a hemodiálise foi o tratamento mais comum e aumentou de 92,6% para 94,2% em 2021. O número estimado de pacientes em diálise na lista de espera para transplante renal em 2021 foi de 30.439 (21%), inferior ao do ano anterior (23%).

Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) o Brasil foi o quarto país em número absoluto de transplantes renais realizados em 2021, e ainda assim constava com 29.690 indivíduos ativos em fila de espera ano final de 2022; o Maranhão apresentava 193 indivíduos esperando por um transplante renal nessa mesma época. É fundamental destacar que a recuperação das taxas de doação e transplante no pós-pandemia de COVID-19 está muito lenta no país, assim, ainda não conseguimos retornar aos níveis obtidos em 2019, sugerindo que pode haver outros fatores, além da pandemia, dificultando a retomada dos transplantes (ABTO, 2022).

A Figura 2 revela uma queda acentuada no número absoluto de transplantes renais realizados no Brasil em 2020 e 2021, com 4.828 e 4.777, respectivamente, evidenciando o impacto negativo da COVID-19 na realização desses procedimentos. Embora tenha havido uma recuperação em 2022, com 5.306 transplantes renais, o país ainda não retornou aos níveis pré-pandêmicos, quando foram realizados 6.302 transplantes renais em 2019 (ABTO, 2019). De forma semelhante, a realização de transplantes renais no Maranhão foi bastante afetada pela pandemia, com redução significativa em 2020 e 2021, e apesar de se apresentar leve crescimento em 2022, com 23 transplantes renais realizados, ainda está longe de atingir o pico mostrado em 2015, quando foram realizados 61 transplantes, e contava com duas equipes realizando esse tipo de transplante no estado atuando na Unidade Presidente Dutra do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (Figura 3) (ABTO, 2019; 2022).



**Figura 2.** Número anual de transplantes renais realizados no Brasil (Adaptado de ABTO, 2022).



**Figura 3.** Número anual de transplantes renais realizados no Maranhão conforme tipo de doador (Adaptado de ABTO, 2019; 2022).

#### 1.4 DRC e Doença Periodontal (DP) e Biomarcadores

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). A mensuração de biomarcadores pode servir como hábil instrumento para monitorar e prever a susceptibilidade a doenças sistêmicas ou locais, como

a periodontite, além de fornecer informações sobre a gravidade da doença e efetividade da terapia periodontal (PELLEGRINI et al., 2008; ITO et al., 2008). 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).

Doenças periodontais (DP) são 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 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 pró-inflamatórias (incluindo  $iIL-1\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ), 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). Revisões sistemáticas e metanálises recentes mostraram que a presença de DP está associada a doenças sistêmicas, tais como diabetes mellitus (NASCIMENTO et al., 2018, BENRACHADI et al., 2019), doenças cardiovasculares (LEIRA et al., 2017; AMEIDA et al., 2018; YANG et al., 2018), hipertensão arterial (MARTIN-CABEZAS et al., 2016) e doença renal crônica (XI et al., 2017; ZHAO et al., 2018; KAPELLAS et al., 2019; NUNES-DOS-SANTOS et al., 2020).

A terapia periodontal tem o objetivo de controlar a infecção e inflamação tecidual em pacientes com periodontite (ARMITAGE, 2004). As modalidades de intervenção incluem a terapia periodontal cirúrgica e não cirúrgica (TPNC). Esta última categoria inclui orientações de higiene bucal, raspagem de boca inteira e alisamento radicular para remover biofilme supra/subgingival e cálculo (HEITZ-MAYFIELD et al., 2013).

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; RODRIGUES et al., 2014).

Evidências têm reforçado que a DP está significativamente associada ao aumento do risco de morte por todas as causas em pessoas com DRC (ZHANG et al., 2017). Em um estudo de coorte nacional, a TPNC foi associada a riscos reduzidos de progressão para DRCT, de eventos cardiovasculares adversos importantes, de infecções e de mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC (CHUNG et al., 2021). Em revisão sistemática, DELBOVE et al., 2021 concluíram que o tratamento periodontal parece melhorar o estado da DRC, principalmente por reduzir a inflamação sistêmica.

Ao analisar o efeito da TPNC em indivíduos com DRCT em tratamento conservador, estudos apontaram melhorias na TFG (ARTESE et al, 2010), no PCR ultrasensível, IL-6 e nos níveis séricos de pro-hepcidina (VILELA et al., 2011). Em indivíduos com DRCT sob hemodiálise, observou-se redução significativa nos níveis séricos de PCR após 8 semanas de TPNC (YAZDI et al, 2013), bem como nos níveis séricos de IL-6, ferritina, albumina, creatinina, nitrogênio ureico e transferrina (FANG et al, 2015). TASDEMIR et al (2018), verificaram que todos os marcadores inflamatórios analisados estavam significativamente mais elevados no grupo com indivíduos com DRCT em diálise peritoneal com periodontite, e que após a TPNC houve diminuição nos níveis de índice HOMA, TNF- $\alpha$ , PTX-3, IL-6, e PCR ultrasensível neste grupo.

O processo inflamatório pode estar associado com o insucesso de transplantes de órgãos. A periodontite crônica está ligada à inflamação sistêmica, embora seja desconhecido se desempenha um papel causal ou de comorbidade (SHAQMAN et al., 2010). A periodontite foi considerada um fator de risco para maior mortalidade de pacientes transplantados renais (BLACH et al, 2009), podendo ser um indicador de perda progressiva da TFG ao longo do tempo após o KTx (IOANNIDOU et al, 2010). Evidências têm indicado que maiores concentrações de níveis séricos de IL-6 e PCR são detectadas em pacientes com periodontite (BLACH et al, 2009; SHAQMAN et al, 2010). Estudos longitudinais não observaram associação entre a periodontite e o risco de rejeição aguda do enxerto em pacientes transplantados renais, porém apontaram que ela pode ter efeitos negativos a longo prazo na sobrevida do paciente (WYNIMKO et al, 2020; MIN et al, 2022), estando associada risco de morte com um enxerto funcionante nestes pacientes (WYNIMKO et al, 2020).

### 1.5 Achados do nosso grupo nessa linha de pesquisa

Nosso grupo de pesquisa vem trabalhando nessa linha que investiga a relação da DP e da DRCT através dos biomarcadores. Em estudo observacional realizado com 96 pacientes sob hemodiálise, observou-se que biomarcadores séricos como a albumina e o P, indicadores de desnutrição e metabolismo ósseo, respectivamente, parecem estar associados com a condição periodontal destes pacientes. Os autores sugeriram que a inflamação periodontal pode contribuir para a redução da albumina sérica; e que altos níveis de P no soro podem estimular a diferenciação osteoblástica em tecidos não-ósseos, incrementando o risco de mortalidade. Entretanto, no tecido periodontal, a hiperfosfatemia parece ter efeito protetor, reduzindo a taxa de reabsorção óssea alveolar (RODRIGUES et al., 2014).

Os principais achados de um estudo do tipo caso-controle, que comparou os níveis salivares de marcadores bioquímicos entre 60 pacientes em hemodiálise e 37 controles, e investigou sua correlação com variáveis séricas, sugerem que: [1] a concentração salivar de Ca, P e albumina é mais elevada em pacientes com DRCT sob hemodiálise do que em indivíduos sistemicamente saudáveis; [2] os níveis de Ca, P e K não apresentaram relação diretamente proporcional no grupo hemodiálise nos dois fluídos biológicos avaliados (saliva e soro), [3] e o nível sérico de PTH parece influenciar os níveis salivares de P e K (RODRIGUES et al., 2016).

Nunes-dos-Santos et al., (2020) em revisão sistemática apontaram que, dada as devidas restrições em virtude da grande heterogeneidade entre os estudos incluídos, é possível concluir que há uma associação, embora não haja uma hipótese conclusiva de causalidade, entre condições periodontais ruins e piora da função do enxerto ou aumento do risco de morte de pacientes transplantados renais.

Os principais achados de um recente estudo comparativo transversal realizado transversal com 44 pacientes após transplante renal, sugerem que a carga de doença bucal crônica, variável construída a partir da presença de periodontite nos tecidos de suporte dentário e cárie dentária nos tecidos mineralizados, pode estar associada ao aumento dos níveis séricos de ácido úrico e creatinina após o transplante renal (ROCHA et al., 2022).

Embora a literatura indique que há uma elevada prevalência de DP em indivíduos renais crônicos, com existência de pesquisas que reforcem que estes achados podem contribuir para o incremento do nível de mediadores inflamatórios nesta população, observou-se a escassez de estudos de intervenção com o intuito de analisar o impacto que a TPNC pode ocasionar nas funções sistêmicas de indivíduos transplantados renais. Dessa forma, estudos que

investiguem a relação da condição periodontal e do efeito da TPNC nos desfechos clínicos e nos marcadores séricos de indivíduos transplantados renais, avaliados durante o acompanhamento médico após o transplante são importantes para incentivar o controle de agravos bucais neste grupo de pacientes e trazer melhor qualidade de vida a essa população. Embasados nesse fato, esta tese teve como objetivos: [1] investigar a relação entre a condição periodontal e os marcadores do nível glicêmico em transplantados renais; e [2] analisar o efeito da TPNC nos desfechos clínicos e nos marcadores séricos de indivíduos após o transplante renal (KTx).

## 2. CAPÍTULO I

Artigo publicado no periódico *Clinical Oral Investigations*.

Fator de Impacto (JCR 2021): 3.607.

Classificação Qualis/CAPES: A1 (Odontologia).

### **A relação entre condição periodontal e hiperglicemia após transplante renal**

#### **The relationship between periodontal status and hyperglycemia after kidney transplantation**

Samira V. Gomes<sup>1</sup>; Vandilson Rodrigues<sup>1,2</sup>; Danila L. Nunes-dos-Santos<sup>1</sup>; Antonio L. A. Pereira<sup>1</sup>; Marco A. Peres<sup>2,3,4</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, Avenida Dos Portugueses, São Luís 196665080-805, Brasil.

<sup>2</sup> School of Dentistry and Oral Health, Griffith University, Gold Coast, QLD, Australia.

<sup>3</sup> National Dental Research Institute Singapore, National Dental Centre Singapore, Singapore, Singapore.

<sup>4</sup> Oral Health ACP, Health Services and Systems Research Programme, Duke-NUS Medical School, Singapore, Singapore.

#### **Autor de Correspondência:**

Vandilson Rodrigues, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Avenida dos Portugueses, 1966, Universidade Federal do Maranhão, 65080-805, São Luís, Brasil.

Email: [vandilson.rodrigues@ufma.br](mailto:vandilson.rodrigues@ufma.br)

Telefone: +55 98981415836

GOMES, Samira V. *et al.* The relationship between periodontal status and hyperglycemia after kidney transplantation. **Clinical Oral Investigations**, v. 26, n. 1, p. 397-406, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04011-6>. Acesso em: 26 maio 2023.

## RESUMO

**Objetivos:** Vários fatores têm sido associados à hiperglicemia após o transplante renal (KTx), incluindo inflamação sistêmica. Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre a condição periodontal e a hiperglicemia em pacientes KTx.

**Materiais e métodos:** Quarenta e quatro pacientes KTx foram incluídos neste estudo transversal. A gravidade da periodontite foi categorizada em estágios de I a IV. A glicemia em jejum (FBG) foi medida, e a hiperglicemia foi analisada em diferentes pontos de corte de FBG (100 mg/dL, 110 mg/dL, 120 mg/dL, 126 mg/dL, 140 mg/dL). Idade, histórico de tabagismo, diabetes mellitus tipo 2 prévio (DM2) e doença cardiovascular prévia (DCV) foram considerados cofatores. Foi realizada modelagem de regressão logística multivariada com periodontite como exposição e hiperglicemia como desfecho. Análise de caminho foi realizada com FBG como desfecho contínuo.

**Resultados:** A periodontite aumentou a probabilidade de presença de hiperglicemia a partir do ponto de corte de 120 mg/dL de FBG, mesmo após ajuste. Adicionalmente, a gravidade da periodontite foi positivamente associada ao nível de FBG ( $\beta = 0,323$ , SE = 0,127, P = 0,011).

**Conclusão:** Os achados sugerem que a periodontite pode estar relacionada ao aumento da hiperglicemia e dos níveis de FBG em pacientes KTx.

**Relevância clínica:** A gravidade da periodontite e a doença cardiovascular foram positivamente associadas aos níveis de FBG em pacientes KTx. Os médicos e pacientes devem estar cientes do potencial benefício dos cuidados periodontais para um melhor controle glicêmico.

**Palavras-chave:** Hiperglicemia; Periodontite; Diabetes Mellitus Tipo 2; Transplante de Rim.



## ABSTRACT

**Objectives:** Several factors have been associated with hyperglycemia after kidney transplantation (KTx), including systemic inflammation. This study aimed to investigate the relationship between periodontal status and hyperglycemia in KTx patients.

**Materials and methods:** Forty-four KTx patients were included in this cross-sectional study. Periodontitis severity was categorized into stage I to IV. Fasting blood glucose (FBG) was measured, and hyperglycemia was analyzed at different FBG cutoff points (100 mg/dL, 110 mg/dL, 120 mg/dL, 126 mg/dL, 140 mg/dL). Age, history of smoking, prior type 2 diabetes (T2D), and prior cardiovascular disease (CVD) were considered cofounders. Multivariable logistic regression modeling was performed with periodontitis as the exposure and hyperglycemia as the outcome. Pathway analysis was performed with FBG as a continuous outcome.

**Results:** Periodontitis had increased odds of hyperglycemia from 120 mg/dL FBG cutoff, even after adjustment. In addition, periodontitis severity was positively associated with FBG level ( $\beta = 0.323$ , SE = 0.127, P = 0.011).

**Conclusion:** The findings suggest that periodontitis may be related to increase of hyperglycemia and FBG levels in KTx patients.

**Clinical relevance:** Periodontitis severity and cardiovascular disease were positively associated with FBG levels in KTx patients. Clinicians and patients should be aware of the potential benefit of periodontal care for better glycemetic control management.

**Keywords:** Hyperglycemia; Periodontitis; Type 2 diabetes; Kidney transplantation.

## INTRODUÇÃO

A crescente prevalência da doença renal crônica em estágio terminal (DRCT) tornou-se um grande problema de saúde em todo o mundo, exigindo um aumento no fornecimento de serviços de terapia renal substitutiva [1]. O transplante renal (KTx) é a terapia de substituição renal ideal para pacientes com DRCT, oferecendo aos pacientes a opção de viver independentemente da diálise, com efeitos positivos na qualidade de vida e maior expectativa de vida [2, 3]. Os dados do registro dos Estados Unidos relataram uma tendência positiva no número de KTx, atribuível especialmente a um aumento nos transplantes de doadores falecidos [4]. O Brasil apresenta o segundo maior número absoluto de KTx no mundo e apresentou um aumento de 27% de 2010 a 2017, relatando 5.929 procedimentos de KTx em 2017 [5].

Embora os avanços terapêuticos tenham contribuído para melhorias clinicamente relevantes, a hiperglicemia é uma ocorrência comum após o KTx, independentemente do estado de diabetes pré-transplante [6]. Além disso, tanto o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pré-existente quanto o diabetes mellitus pós-transplante (DMPT) estão associados a uma redução na sobrevida do paciente e do enxerto, configurando-se como um fator essencial que deve ser manejado clinicamente [7 - 9]. Além dos fatores de risco tradicionais associados ao DM2, alguns fatores relacionados ao transplante de órgãos aumentam o risco de hiperglicemia nessa população, como terapia imunossupressora [10], anomalias eletrolíticas [11], inflamação [12], anemia [13] e variações genéticas [14].

Evidências sugerem que a doença periodontal pode estar associada à piora da função do enxerto e à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos em pacientes submetidos ao KTx [15]. A doença periodontal compreende uma ampla gama de condições inflamatórias, desencadeadas por biofilme bacteriano disbiótico, que afeta as estruturas de suporte dos dentes, como gengiva, ligamento periodontal, cimento e osso alveolar em locais e sujeitos suscetíveis [16]. Dados epidemiológicos indicam que há uma associação entre DM2 e a gravidade da periodontite [17, 18]. Adicionalmente, metanálises demonstraram que o tratamento periodontal pode contribuir para a melhoria do controle glicêmico de pacientes com DM2 [19, 20] e reduzir os níveis de biomarcadores de doenças ateroscleróticas [21]. No entanto, este possível efeito benéfico no nível de hiperglicemia parece ser mais efetivo em 3-4 meses [22], portanto, o manejo da saúde bucal de rotina deve ser incorporado para resultados mais efetivos a longo prazo [23].

A associação entre a periodontite com DM2 e a síndrome metabólica já foi detectada em pacientes em hemodiálise [24]. Realizou-se uma estratégia de busca na literatura

até julho de 2020 no banco de dados Medline/PubMed, utilizando os descritores "hyperglycemia", "fasting blood glucose", "fasting serum glucose", "periodontal disease", "periodontitis", "gingivitis", "kidney transplantation", e "renal transplantation" que foram combinados usando operadores Booleanos ("AND", "OR"). Não encontramos estudos prévios que tenham explorado diretamente a ligação entre os parâmetros periodontais e o nível glicêmico em pacientes após o KTx. Nós hipotetizamos que a gravidade da periodontite poderia estar relacionada ao aumento dos níveis de glicose no sangue após o transplante renal. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre a condição periodontal e a hiperglicemia em pacientes submetidos ao KTx.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Desenho de estudo e amostra**

Um estudo transversal foi conduzido com uma amostra de pacientes receptores de transplante renal no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), em São Luís, Maranhão, Brasil. Inicialmente, o protocolo do estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (nº 1.572.392, CAAE: 55.991.616.6.0000.5087). Todos os voluntários concordaram em participar após compreenderem completamente os objetivos da coleta e os métodos empregados durante o estudo.

Todas as avaliações físicas e análises de soro foram realizadas na clínica médica, consultório odontológico e laboratório de análises bioquímicas do HUUFMA. A amostra do estudo incluiu pacientes de ambos os sexos, com idade  $\geq 18$  anos, que foram submetidos ao procedimento de KTx entre os anos de 2016 e 2017 no HUUFMA, em regime de tacrolimo e que estavam em acompanhamento pós-transplante por pelo menos 6 meses. Os critérios de não inclusão foram pacientes que apresentaram perda do enxerto, não realizaram acompanhamento pós-transplante no HUUFMA e/ou faleceram antes da coleta de dados. Pacientes hospitalizados por infecção após KTx, com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, edêntulos, usuários de aparelho ortodôntico e que passaram por tratamento periodontal nos últimos 6 meses, foram excluídos.

Assim, 80 pacientes foram inicialmente rastreados por meio dos registros médicos (33 transplantados em 2016 e 47 em 2017). Destes 80 indivíduos, quatro faleceram, três

perderam o enxerto renal e um foi transferido do estado. Do total de 72 indivíduos, 44 atenderam aos critérios de elegibilidade e concordaram em participar do estudo.

### **Condição sistêmica e marcadores séricos**

Foi aplicado um questionário semiestruturado para coletar variáveis demográficas, incluindo sexo, idade e renda pessoal mensal, que foi posteriormente categorizada em salário mínimo brasileiro (1 ou menos, mais de 1 até 2, mais de 2). Em adição, informações sobre história de tabagismo e tempo desde a última visita ao dentista também foram coletadas. Hipertensão arterial, DM2 e doença cardiovascular (DCV) prévios foram diagnosticados pela equipe médica do hospital. O tempo de diagnóstico de doença renal crônica (DRC), o tempo em tratamento de diálise e o tempo de KTx foram coletados por meio de acesso aos prontuários médicos.

Os seguintes níveis de marcadores séricos foram coletados: cálcio, fósforo, sódio, potássio, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, glicemia de jejum, triglicerídeos, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinina, ureia, ácido úrico e tacrolimo. Todos os testes séricos foram realizados no mesmo laboratório de análise bioquímica no HUUFMA. Todos os marcadores séricos foram medidos em amostras de soro coletadas no mesmo dia. A coleta de soro não podia exceder o intervalo máximo de 7 dias antes ou após a avaliação periodontal.

### **Avaliação periodontal**

A avaliação da saúde bucal foi realizada por um único examinador no consultório odontológico sob iluminação artificial. O exame periodontal foi realizado utilizando um espelho bucal e uma sonda periodontal tipo Williams (Hu-Friedy®, Chicago, IL, EUA). Os seguintes parâmetros clínicos foram considerados: profundidade de sondagem (PS), distância em milímetros entre a margem gengival e o fundo da bolsa periodontal, e nível de inserção clínica (NIC), distância em milímetros na junção cimento-esmalte e o fundo da bolsa periodontal. Os parâmetros periodontais de toda a boca foram registrados em seis sítios por dente (disto-vestibular, vestibular, mesio-vestibular, disto-lingual, lingual e mesio-lingual) em todos os dentes presentes, excluindo os terceiros molares. Além disso, o índice de sangramento

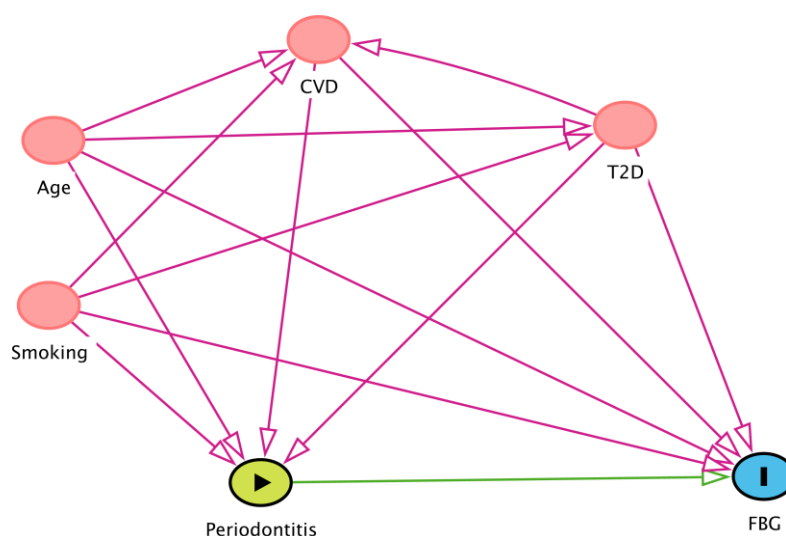
à sondagem (ISS) e o índice de placa visível (IPV) foram medidos [25]. O número de dentes ausentes também foi registrado.

O examinador foi submetido previamente a um processo de calibração. Após o processo de calibração, o coeficiente de concordância intra-examinador (ICC) foi calculado para testar a confiabilidade, em que as medidas de PS e NIC de 10 voluntários que não participaram da amostra do estudo foram avaliadas. As medidas foram realizadas duas vezes em um intervalo de 7 dias. O ICC obtido foi de 0,86 para NIC e 0,88 para PS. Os pacientes foram classificados como sem periodontite ou estágios I a IV de periodontite, dependendo da gravidade, extensão e complexidade de sua avaliação clínica [26].

Em adição, um questionário semiestruturado foi aplicado para coletar dados sobre higiene bucal: visitas regulares ao dentista (pelo menos uma vez por ano = 0, não = 1), frequência de escovação dentária ( $\geq 2$  vezes por dia = 0,  $< 2$  vezes por dia = 1) e uso de fio dental (sim = 0, não = 1). Assim, a pontuação final de higiene bucal foi a soma desses três fatores, em que 0-1 foi considerado bom, 2 moderado e 3 ruim [27].

### **Modelo teórico**

O principal fator de exposição estudado foi a condição periodontal, analisado como uma variável categórica (presença de periodontite de estágio II a IV) ou como uma variável contínua (parâmetros periodontais). O desfecho de interesse foi a glicemia de jejum (FBG), também analisada como uma variável contínua ou como hiperglicemia em diferentes pontos de corte de FBG (100 mg/dL, 110 mg/dL, 120 mg/dL, 126 mg/dL, 140 mg/dL). Um gráfico acíclico direcionado para a associação entre periodontite e hiperglicemia foi criado usando o DAGitty v3.0 (<http://dagitty.net>). A fim de evitar um ajuste excessivo, apenas quatro potenciais fatores de confusão (idade, histórico de tabagismo, DM2 prévio e DCV prévia) foram incluídos como ancestrais da exposição e do desfecho, com base em evidências da literatura (Figura 1) [7, 9, 19, 22]. Os outros fatores foram analisados como covariáveis para análise descritiva e exploratória.



**Figura 1. O modelo teórico adotado na análise multivariada.** Periodontitis: Periodontite. FBG: Glicemia em jejum. Age: Idade. CVD: Doença cardiovascular prévia. T2D: Diabetes mellitus tipo 2 prévio. Smoking: Histórico de tabagismo.

### Análise estatística

A análise de dados foi realizada usando o software Stata versão 16.0 (Stata Corp., College Station, TX, EUA). A análise descritiva foi realizada utilizando frequências, mediana e intervalo interquartil (IQR). Teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher foram utilizados para a análise das variáveis categóricas. Testes de normalidade foram realizados em todas as variáveis contínuas usando o teste de Shapiro-Wilk. A análise de correlação entre variáveis contínuas foi realizada usando o teste de correlação de Spearman.

A medida de associação obtida pelo *odds ratio* (OR) com seus respectivos intervalos de confiança foi utilizada para testar a hipótese de uma associação entre periodontite e hiperglicemia com diferentes pontos de corte. A análise de regressão logística múltipla foi realizada levando em consideração os fatores de confusão.

Além disso, foi realizada uma análise de caminho usando o software Mplus versão 7.0 (Muthén & Muthén, Los Angeles, CA, EUA). Coeficientes de regressão padronizados ( $\beta$ ) e erros padrão (SE) foram relatados para determinar os efeitos no modelo (saída STDYX no Mplus). A gravidade da periodontite foi analisada como uma variável ordinal (sem periodontite = 0, estágio I = 1, estágio II = 2, estágio III = 3, estágio IV = 4), e o desfecho FBG foi analisado como uma variável contínua. Fumar, ter DM2 prévio e idade foram incluídos como antecessores da exposição e do desfecho. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%.

Para determinar o bom ajuste do modelo de caminho, os seguintes testes foram considerados: qui-quadrado ( $\chi^2$ ), índice de Tucker-Lewis (TLI), índice de ajuste comparativo (CFI), erro médio quadrático de aproximação (RMSEA) e residual médio quadrático padronizado (SRMR).

## **RESULTADOS**

### **Dados descritivos**

A Tabela 1 resume as características gerais de 44 pacientes submetidos ao KTx (25 homens e 19 mulheres) incluídos neste estudo. A mediana [intervalo interquartil (IQR)] de idade foi de 43 anos (34-56) e o tempo desde o procedimento de KTx foi de 11,5 meses (7-16,5). A maioria dos pacientes tinha a menor renda pessoal (até 1 salário mínimo brasileiro) e 34,1% relataram ter histórico de tabagismo. DM2 prévio foi diagnosticado em 38,6% da amostra. A mediana do tempo desde a última visita ao dentista foi de 24 meses (13-44). Higiene bucal moderada ou ruim foi detectada em 63,6% dos pacientes. As medianas para o número de dentes ausentes (7, IQR 4-13,5) e o índice IPV foram altas (43, IQR 34-56), enquanto a mediana do ISS foi baixa (2,7, IQR 1,2-6,9). A prevalência de periodontite estágio II e III/IV foi de 22,8% e 13,6%, respectivamente.

**Tabela 1. Dados demográficos, variáveis clínicas e condição periodontal de pacientes com KTx.**

Variáveis	<i>n</i> (%)	mediana (IQR)
Idade (anos)		43 (34–56)
Sexo		
Feminino	19 (43.2)	
Masculino	25 (56.8)	
Personal income (SMB)		
1 ou menor	29 (65.9)	
Maior que 1 a 2	10 (22.7)	
Maior que 2	5 (11.4)	
História de tabagismo		
Sim	15 (34.1)	
Não	29 (65.9)	
Comorbidades prévias		
Hipertensão arterial	34 (77.3)	
Diabetes mellitus tipo 2	17 (38.6)	
Cardiomiopatia	8 (18.2)	
História de DRC		
Tempo de diagnóstico de DRC (meses)		90 (64.5–125)
Tempo em hemodiálise (meses)		48 (30–84)
Tempo desde o KTx (meses)		11.5 (7–16.5)
Pontuação de higiene bucal		
Bom	16 (36.4)	
Moderado	22 (50.0)	
Ruim	6 (13.6)	
Tempo desde a última visita ao dentista (meses)		24 (13–44)
Dados periodontais		
Dentes ausentes		7 (4–13.5)
Índice de placa visível (%)		88.4 (81.0–95.6)
Índice de sangramento à sondagem (%)		2.7 (1.2–6.9)
Nível de inserção clínica $\geq$ 3 mm (%)		15.4 (7.1–47.2)
Profundidade de sondagem $\geq$ 4 mm (%)		1.7 (0–4.8)
Periodontite		
Sem periodontite	11 (25.0)	
Periodontite estágio I	17 (38.6)	
Periodontite estágio II	10 (22.8)	
Periodontite estágio III/IV	6 (13.6)	

IQR: Intervalo interquartil. KTx: Transplante renal. DRC: Doença renal crônica. SMB: Salário mínimo brasileiro (R\$ 880,00 em 2016 e R\$ 937,00 em 2017).



### **Hiperglicemia e fatores associados**

A análise de associação bruta entre exposições e hiperglicemia é apresentada na Tabela 2. Idade superior a 45 anos e presença prévia de DCV não estiveram associadas apenas com  $\text{FBG} \geq 140 \text{ mg/dL}$ . A presença prévia de DM2 aumentou a probabilidade de presença de hiperglicemia com os dois menores pontos. Histórico de tabagismo foi associado apenas com  $\text{FBG} > 100 \text{ mg/dL}$ .

Periodontite de estágio II a IV foi associada com os quatro maiores pontos de corte de hiperglicemia. Sexo masculino, renda pessoal, hipertensão prévia e tempo desde o KTx não tiveram associação com hiperglicemia na amostra do estudo.

Os marcadores séricos e o tempo de DRC não apresentaram correlação significativa com o nível de FBG. Idade, número de dentes ausentes, IPV e percentual de sítios com  $\text{PS} \geq 4 \text{ mm}$  apresentaram correlação positiva significativa com o nível de FBG (Tabela 3).

**Tabela 2. Análise bruta da associação da condição periodontal, potenciais confundidores com hiperglicemia por pontos de corte.**

Variáveis	Hiperglicemia após transplante (de acordo com o ponto de corte)				
	FBG ≥ 100 mg/dL	FBG ≥ 110 mg/dL	FBG ≥ 120 mg/dL	FBG ≥ 126 mg/dL	FBG ≥ 140 mg/dL
	OR [95%CI]	OR [95%CI]	OR [95%CI]	OR [95%CI]	OR [95%CI]
	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>
Idade (≥ 45 anos)	9.00 [2.28–35.43] <0.001	28.11 [3.15–250] <0.001	15.33 [1.71–137] 0.006	9.85 [1.07–90.65] 0.035	7.66 [0.81–72.26] 0.077
Homens	1.48 [0.44–4.95] 0.515	1.76 [0.44–7.06] 0.507	0.93 [0.21–4.09] 1.000	1.01 [0.19–5.19] 1.000	0.72 [0.12–4.08] 1.000
Renda até 1 SMB	0.47 [0.13–1.67] 0.241	1.04 [0.44–7.06] 1.000	1.04 [0.22–3.92] 1.000	1.35 [0.22–7.97] 1.000	1.04 [0.16–6.45] 1.000
DM2 prévio	7.71 [1.91–31.05] 0.002	9.00 [1.94–41.65] 0.004	4.36 [0.91–20.74] 0.068	2.46 [0.47–12.71] 0.402	1.74 [0.30–9.67] 0.661
Hipertensão prévia	1.50 [0.35–6.28] 0.724	0.84 [0.17–3.96] 1.000	1.03 [0.17–6.01] 1.000	0.68 [0.11–4.24] 0.649	1.55 [0.15–15.07] 1.000
DCV prévia	11.0 [1.21–99.26] 0.019	6.90 [1.32–36.03] 0.024	6.20 [1.15–33.17] 0.042	11.0 [1.77–67.99] 0.013	6.60 [1.03–42.23] 0.063
História de tabagismo	2.12 [0.59–7.56] 0.241	7.14 [1.65–30.87] 0.010	3.12 [0.69–14.08] 0.235	1.56 [0.30–8.11] 0.674	0.96 [0.15–5.96] 1.000
> 1 ano de transplante	1.70 [0.50–5.72] 0.540	0.64 [0.16–2.57] 0.732	0.66 [0.14–3.10] 0.716	0.52 [0.09–3.06] 0.681	0.24 [0.02–2.32] 0.375
Periodontite estágio II a IV	2.57 [0.72–9.12] 0.138	6.00 [1.41–25.38] 0.015	27.00 [2.92–249] <0.001	16.20 [1.72–151] 0.006	12.27 [1.28–117] 0.018

OR: *Odds ratio* bruto. IC de 95%: Intervalo de confiança de 95%. FBG: Glicemia em jejum. SMB: Salário mínimo brasileiro. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. DCV: Doença cardiovascular.

**Tabela 3. Análise de correlação entre variáveis relacionadas à saúde geral, bucal e marcadores séricos com a glicemia de jejum.**

Variáveis	Mediana (IQR)	Nível sérico de glicemia jejum	
		rs	p
Idade (anos)	43 (34–56)	0.555	<0.001*
História de DRC			
Tempo de diagnóstico de DRC (meses)	90 (64.5–125)	0.099	0.521
Tempo em hemodiálise (meses)	48 (30–84)	0.185	0.234
Tempo desde o transplante (meses)	11.5 (7–16.5)	–0.083	0.589
Tempo desde a última visita ao dentista (meses)	24 (13–44)	–0.165	0.300
Dados periodontais			
Dentes ausentes (número)	7 (4–13.5)	0.493	<0.001*
Índice de placa visível (%)	88.4 (81.0–95.6)	0.361	0.015*
Índice de sangramento à sondagem (%)	2.7 (1.2–6.9)	0.045	0.770
Nível de inserção clínica ≥ 3 mm (%)	15.4 (7.1–47.2)	0.413	0.005*
Profundidade de sondagem ≥ 4 mm (%)	1.7 (0–4.8)	0.082	0.593
Marcadores séricos			
Cálcio (mg/dL)	9.7 (9.3–10.3)	0.125	0.541
Fósforo (mg/dL)	3.2 (2.7–3.7)	0.159	0.505
Sódio (mmol/L)	139.5 (137.0–141.0)	0.010	0.954
Potássio (mmol/L)	4.4 (4.0–4.7)	0.084	0.587
Hemoglobina (g/dL)	13.1 (11.5–14.0)	0.047	0.758
Hematócrito (%)	40.1 (36.0–43.4)	0.014	0.924
Leucócitos (1000/mm <sup>3</sup> )	5.2 (4.3–7.4)	0.097	0.528
Plaquetas (1000/mm <sup>3</sup> )	203.7 (163.2–250.5)	0.199	0.195
Triglicerídeos (mg/dL)	135.8 (99.0–197.0)	0.202	0.222
Colesterol total (mg/dL)	157.0 (138.0–184.2)	0.003	0.982
Colesterol HDL (mg/dL)	39.5 (35.5–50.0)	–0.279	0.186
Colesterol LDL (mg/dL)	74.0 (61.0–96.0)	0.053	0.792
AST (U/L)	19.5 (14.5–24.7)	–0.116	0.472
ALT (U/L)	17.7 (12.5–26.0)	–0.140	0.415
Creatinina (mg/dL)	1.52 (1.18–1.93)	–0.018	0.907
Ureia (mg/dL)	46.0 (35.0–69.0)	0.150	0.387
Ácido úrico (mg/dL)	6.2 (5.3–7.0)	0.083	0.590
Tacrolimo (ng/mL)	6.7 (5.1–8.2)	0.165	0.309

IQR: Intervalo interquartil. Rs: Coeficiente de correlação de Spearman. DRC: Doença renal crônica. HDL: Lipoproteína de alta densidade. LDL: Lipoproteína de baixa densidade. AST: Aspartato aminotransferase. ALT: Alanina aminotransferase. \* Correlação estatisticamente significativa (p < 0,05).

### Associação ajustada entre periodontite e hiperglicemia

Os resultados da análise de regressão logística são apresentados na Tabela 4. Após ajuste, idade  $\geq 45$  anos, histórico de tabagismo, presença prévia de DM2 e DCV, e periodontite estiveram associadas com FBG  $\geq 120$  mg/dL (OR ajustado = 29,38, IC 95% = 2,09-413,  $p = 0,012$ ) e FBG  $\geq 126$  mg/dL (OR ajustado = 19,95, IC 95% = 1,19-783,3,  $p = 0,038$ ). Uma associação limítrofe foi observada entre periodontite e FBG  $\geq 140$  mg/dL.

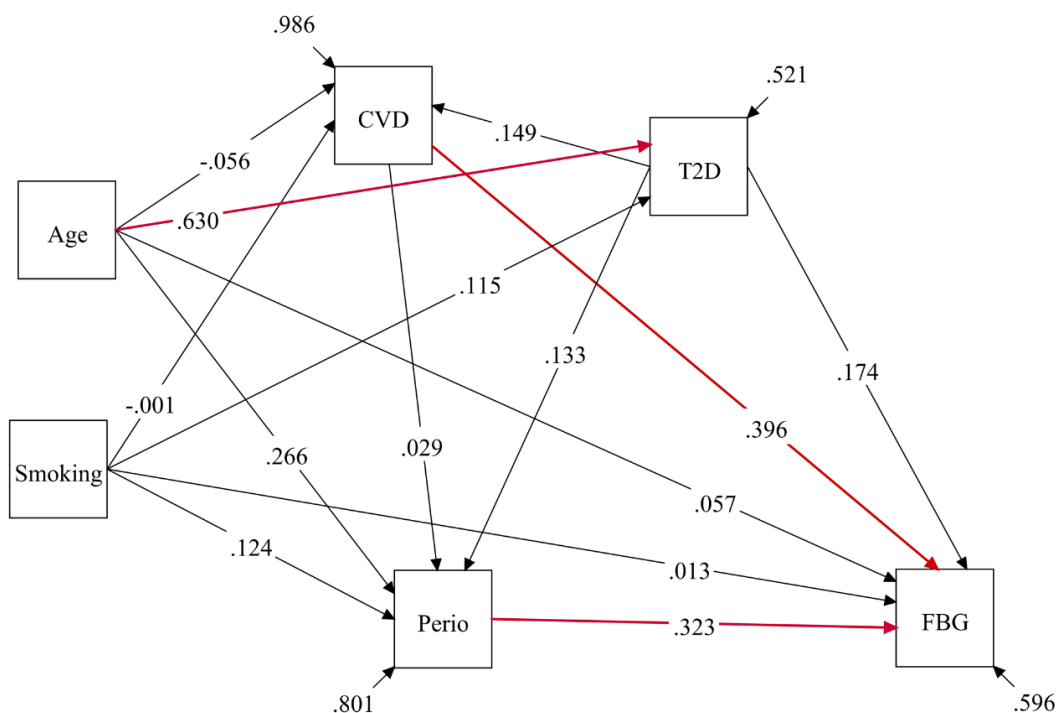
**Tabela 4. Associação ajustada entre periodontite e hiperglicemia em pacientes com KTx.**

Desfecho	Periodontite		
	OR ajustado	95% CI	<i>P</i>
Ponto de corte de hiperglicemia			
FBG > 100 mg/dL	1.87	[0.34–10.24]	0.470
FBG > 110 mg/dL	4.11	[0.60–28.25]	0.149
FBG > 120 mg/dL	29.38	[2.09–413.0]	0.012
FBG > 126 mg/dL	30.65	[1.19–783.3]	0.038
FBG > 140 mg/dL	19.95	[0.93–424.2]	0.054

Regressão logística ajustada para idade  $\geq 45$  anos, tabagismo, diabetes tipo 2 prévia e doença cardiovascular. Periodontite: Periodontite estágio II a IV. FBG: Glicemia em jejum.

### Análise do modelo de caminho

O modelo final com os coeficientes padronizados da análise de caminho está ilustrado na Figura 2. A gravidade da periodontite esteve positivamente associada com o nível de FBG na amostra do estudo ( $\beta = 0,323$ , SE = 0,127,  $p = 0,011$ ). DCV também apresentou associação positiva com o nível de FBG ( $\beta = 0,396$ , SE = 0,111,  $p < 0,001$ ). Idade esteve positivamente associada com DM2 ( $\beta = 0,630$ , SE = 0,103,  $p < 0,001$ ). Os valores de índice de ajuste do modelo mostraram um bom ajuste.



**Figura 2. Modelo de caminho avaliado para o resultado de FBG.** A seta vermelha indica  $p < 0,05$  para testes de significância dos coeficientes padronizados da análise de caminho. O ajuste geral do modelo é  $\chi^2 = 61,79$ ; TLI = 1,0, CFO = 1,0, RMSEA  $< 0,001$ . Perio: Periodontite. FBG: Glicemia em jejum. Age: Idade. CVD: Doença cardiovascular prévia. T2D: Diabetes mellitus tipo 2 prévio. Smoking: Histórico de tabagismo.

## DISCUSSÃO

Até onde sabemos, o presente estudo parece ser o primeiro a investigar a relação entre a hiperglicemia e a condição periodontal em pacientes submetidos a KTx. O principal achado do presente estudo foi que pacientes com periodontite tiveram maior probabilidade de apresentar hiperglicemia a partir do ponto de corte de FBG de 120 mg/dL, mesmo após ajuste para idade, DM2 prévia, DCV e histórico de tabagismo. Além disso, a análise do modelo de caminho mostrou que a gravidade da periodontite, bem como a presença de DCV, tiveram um efeito no aumento dos níveis de FBG em pacientes submetidos a KTx.

A inflamação é um dos principais fatores de risco para hiperglicemia pós-transplante em pacientes submetidos a KTx [12]. Os mecanismos envolvidos nessa ligação incluem várias vias inflamatórias distintas, mas também sobrepostas, como a ativação do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), macrófagos e células endoteliais [28]. Esse ambiente inflamatório

em pacientes submetidos a KTx, incluindo a regulação positiva do sistema imunológico inato, poderia contribuir para o desenvolvimento da disfunção das células beta pancreáticas e aumento da resistência periférica à insulina, uma condição natural do DMPT [29, 30]. Esse fato é importante porque a hiperglicemia tem se mostrado um forte fator de risco independente para mortalidade e desfechos cardiovasculares em pacientes submetidos a KTx [31]. Assim, o controle glicêmico após o transplante é uma medida desejável para a redução do fardo de doenças metabólicas crônicas e suas consequências.

Nesse sentido, a plausibilidade biológica da ligação entre a periodontite e a hiperglicemia é fundamentada em evidências de que patógenos periodontais induzem o aumento de células imunológicas e superprodução de mediadores inflamatórios [17–20]. Esse estado microinflamatório leva a níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios na circulação sistêmica e aumento do estresse oxidativo, que podem resultar em defeitos na ação ou na secreção de insulina [32]. A periodontite pode contribuir para elevar o estado inflamatório sistêmico [33–35], a inflamação periodontal é uma das principais fontes de aumento dos biomarcadores de estresse oxidativo [36, 37], e a presença de diferentes tipos de bactérias periodontais parece ser preditiva independentemente dos parâmetros de estresse oxidativo [38]. Ademais, um estudo em modelo animal indicou que a inflamação periodontal isolada pode aumentar o dano oxidativo em múltiplos órgãos [39]. Com base nesses achados da literatura, pode-se assumir que a condição periodontal também pode estar associada ao nível de glicose no sangue após o transplante renal.

Um estudo longitudinal de 12 meses indicou que a raspagem subgengival de boca toda e a terapia periodontal de suporte podem ser importantes para o controle glicêmico em pessoas com periodontite e diabetes tipo 2 [23]. Além disso, seus achados mostraram benefícios sistêmicos adicionais, como níveis séricos mais baixos de creatinina, TNF- $\alpha$  e proteína C-reativa, e maior taxa de filtração glomerular estimada na terapia periodontal intensiva do que no grupo controle. Um estudo de meta-análise destacou que o tratamento da doença periodontal melhora o controle glicêmico em pessoas com diabetes, com uma redução média percentual na hemoglobina glicada em 3-4 meses [22]. Essas evidências podem apoiar a hipótese de que a incorporação de avaliação e tratamento periodontal de rotina pode ser importante como terapia adjunta para melhorar o controle glicêmico em componentes integrais do manejo clínico de transplante renal.

Além disso, estudos em amostras de receptores de KTx sugeriram que a condição periodontal está associada à deterioração da taxa de filtração glomerular [40], níveis séricos mais elevados de proteína C reativa [41], hipertrofia ventricular esquerda [42] e maior risco de

episódios de rejeição aguda <1 ano após o transplante renal [43]. Dessa forma, futuros ensaios clínicos randomizados devem avaliar esta questão, considerando efeitos clínicos com períodos de acompanhamento curtos e longos.

É comum ter um aumento em marcadores pró-inflamatórios após o transplante renal, mas essa desregulação tende a se normalizar em até 2 meses [44]. A hiperglicemia é comum nos primeiros meses após o transplante renal, embora nem sempre persista por um longo período de tempo [45]. Assim, a administração de doses elevadas ou moderadas de glicocorticoides e medicamentos imunossupressores pode causar alterações no metabolismo da glicose e efeitos hiperglicêmicos [10, 46]. No presente estudo, tentamos reduzir esses vieses, uma vez que todos os participantes receberam tratamento à base de tacrolimo e apenas pacientes com pelo menos 6 meses após o transplante foram incluídos, a fim de analisar os receptores de transplante em uma fase mais estável. Além disso, a análise exploratória não mostrou correlação entre o tacrolimo sérico e o tempo desde o KTx com FBG na amostra avaliada.

No presente estudo, o índice de sangramento à sondagem, tempo desde a última visita ao dentista e profundidade de sondagem não apresentaram correlação com FBG. Por outro lado, o índice de placa visível, número de dentes ausentes e nível de inserção clínica foram positivamente correlacionados com FBG. É importante observar que todos os participantes do estudo estavam em tratamento imunossupressor com tacrolimo. Evidências indicaram que o tacrolimo pode afetar as vias de sinalização molecular em células endoteliais, levando à promoção da quiescência de vasos sanguíneos e adesão celular [47, 48]. Esses efeitos podem contribuir para minimizar o sangramento mucoso em pacientes com malformações arteriovenosas [49, 50]. Neste estudo, a baixa frequência de locais com sangramento gengival em pacientes KTx poderia ser atribuída à terapia com tacrolimo. Portanto, são necessários estudos adicionais para investigar essa possível interação, que poderia ser interpretada erroneamente como inatividade inflamatória.

Um ponto forte deste estudo foi que a associação entre periodontite e hiperglicemia permaneceu significativa nas análises multivariadas ajustadas para idade, DM2 prévio, DCV e histórico de tabagismo. Esses fatores foram as principais covariáveis previamente demonstradas como associadas à DMPT em nossa população de transplante [7, 9] e com periodontite na população em geral [16, 22]. Portanto, tanto a abordagem multivariada, regressão logística e análise de caminho foram realizadas para reduzir o risco de viés, uma vez que ambas as condições compartilham fatores de suscetibilidade. Outra variável confundidora que foi reduzida neste estudo foi a obesidade, uma vez que pacientes com IMC maior que 30 não foram incluídos, e a análise exploratória não mostrou correlação com FBG. É importante destacar que

o presente estudo utilizou diferentes pontos de corte para analisar a hiperglicemia, e a periodontite foi associada nos três pontos mais elevados da hiperglicemia, além do maior estadiamento da periodontite apresentar efeito direto sobre os níveis de FBG. Esses achados sugerem que a condição periodontal pode estar relacionada à disfunção metabólica da glicose mais elevada.

No entanto, este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, este é um estudo observacional transversal, o que não permite a avaliação da associação temporal entre periodontite e hiperglicemia, o que poderia ajudar a identificar melhor a relação causal. Além disso, a amostra pequena pode ter limitado o poder de teste para detectar associações entre hiperglicemia e outras covariáveis incluídas neste estudo. Outra limitação foi que os dados não permitiram identificar o nível de atividade da doença em pacientes com periodontite. Portanto, pesquisas futuras com uma amostra maior, design longitudinal, coleta de dados genéticos e avaliação da atividade da doença inflamatória são necessárias para determinar melhor a possível relação causal entre a condição periodontal e a hiperglicemia após o transplante renal. Adicionalmente, futuros ensaios clínicos randomizados devem avaliar o efeito da terapia periodontal nos níveis de FBG em pacientes KTx.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados do estudo sugerem que é possível que a periodontite seja um pequeno componente associado à hiperglicemia em pacientes KTx. Médicos e pacientes devem estar cientes do potencial benefício do cuidado periodontal para um melhor controle glicêmico.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à equipe do hospital pela ajuda na coleta de dados.

**Financiamento:** Este estudo foi apoiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Brasil.



**REFERÊNCIAS**

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al (2017) Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395:709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
2. Jansz TT, Bonenkamp AA, Boereboom FT, Van Reekum FE, Verhaar MC, Van Jaarsveld BC (2018) Health-related quality of life compared between kidney transplantation and nocturnal hemodialysis. *Plos One* 13:e0204405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204405>
3. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al (2011) Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 11:2093–2109. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x>
4. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. (2019) OPTN/SRTR 2017 annual data report: kidney. *Am J Transplant* 19:19–123. <https://doi.org/10.1111/ajt.15274>
5. Martins SBS, Ferreira BA, Gonçalves VAC, De Marco R, De Lima MG, Medina-Pestana JO, Tedesco-Silva H (2019) Kidney Allocation System for Transplantation in Brazil. *Cur Transplant Rep* 6:209–213. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-00247-0>
6. Galindo RJ, Wallia A (2016) Hyperglycemia and diabetes mellitus following organ transplantation. *Cur Diab Rep* 16:14. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0707-1>
7. Galindo RJ, Fried M, Breen T, Tamler R (2016) Hyperglycemia management in patients with posttransplantation diabetes. *Endocr Pract* 22:454–465. <https://doi.org/10.4158/EP151039.RA>
8. Sharif A, Baboolal K (2012) Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 8:34–42. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.174>
9. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, et al (2013) Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 28:550–566. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs583>
10. Montero N, Pascual J (2015) Immunosuppression and post-transplant hyperglycemia. *Cur Diab Rev* 11:144–154. <https://doi.org/10.2174/1573399811666150331160846>
11. Chanchlani R, Kim, SJ, Kim ED, et al (2017) Incidence of hyperglycemia and diabetes and association with electrolyte abnormalities in pediatric solid organ transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 32:1579–1586. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx205>

12. Cantarin MPM, Keith SW, Lin Z, et al (2016) Association of inflammation prior to kidney transplantation with post-transplant diabetes mellitus. *Cardiorenal Med* 6:289–300. <https://doi.org/10.1159/000446294>
13. Reine TM, Kolseth IBM, Meen AJ, et al (2015) Effects of restoring normoglycemia in type 1 diabetes on inflammatory profile and renal extracellular matrix structure after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diab Res Clin Pract* 107:46–53. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.10.006>
14. Grossman A, Ayalon-Dangur I, Cooper L, et al (2018) Association between anemia at three different time points and new-onset diabetes after kidney transplantation—a retrospective cohort study. *Endocr Res* 43:90–96. <https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1422516>
15. Nunes-dos-Santos DL, Gomes SV, Rodrigues VP, Pereira AL (2020) Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review. *Oral Dis* 26:22–34. <https://doi.org/10.1111/odi.13040>
16. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN (2017) Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim* 3:17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
17. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al (2012) Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetol* 55:21–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>
18. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM (2014) Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Brit Dent J* 217:433. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.907>
19. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG (2010) Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diab Care* 33:421–427. <https://doi.org/10.2337/dc09-1378>
20. Cao R, Li Q, Wu Q, Yao M, Chen Y, Zhou H (2019) Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMC Oral Heal* 19:176. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0829-y>
21. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, et al (2014) Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 41:70–79. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12171>
22. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, et al (2015) Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochr Database Syst Rev* 11:CD004714. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004714.pub3>
23. D'Aiuto F, Gkraniias N, Bhowruth D, et al (2018) Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked,

- randomised trial. *Lancet Diab Endocrinol* 6:954–965. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30038-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30038-X)
24. Chen LP, Hsu SP, Peng YS, Chiang CK, Hung KY (2011) Periodontal disease is associated with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 26:4068–4073. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr209>
  25. Ainamo J, Bay I (1975) Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 25:229–235.
  26. Tonetti MS Greenwell H, Kornman KS (2018) Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 89:S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
  27. Chang CC, Lee WT, Hsiao JR, et al (2019) Oral hygiene and the overall survival of head and neck cancer patients. *Canc Med* 8:1854–1864. <https://doi.org/10.1002/cam4.2059>
  28. Heldal TF, Ueland T, Jenssen T, et al (2018) Inflammatory and related biomarkers are associated with post-transplant diabetes mellitus in kidney recipients: a retrospective study. *Transplant Int* 31:510–519. <https://doi.org/10.1111/tri.13116>
  29. Kim YG, Ihm CG, Lee TW, et al (2012) Association of genetic polymorphisms of interleukins with new-onset diabetes after transplantation in renal transplantation. *Transplantat* 93:900–907. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182497534>
  30. Kim JS, Kim SK, Park JY, et al (2016) Significant association between toll-like receptor gene polymorphisms and posttransplantation diabetes mellitus. *Nephron* 133:279–286. <https://doi.org/10.1159/000446570>
  31. Wauters RP, Cosio FG, Fernandez MLS, Kudva Y, Shah P, Torres VE (2012) Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplant* 94:377–382. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182584831>
  32. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P (2018) Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000* 78:59–97. <https://doi.org/10.1111/prd.12235>
  33. Passoja A, Puijola I, Knuutila M, et al (2010) Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- $\alpha$  in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010;37:881–887. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01602.x>
  34. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD (2018) Systemic cytokines in type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Cur Diab Rev* 14:182–188. <https://doi.org/10.2174/1573399812666161220144011>

35. Miranda TS, Heluy SL, Cruz DF, et al (2019) The ratios of pro-inflammatory to anti-inflammatory cytokines in the serum of chronic periodontitis patients with and without type 2 diabetes and/or smoking habit. *Clin Oral Inv* 2019;23:641–650. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2471-5>
36. Liu Z, Liu Y, Song Y, Zhang X, Wang S, Wang Z (2014) Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: a meta-analysis. *Dis Mark* 2014:931083. <https://doi.org/10.1155/2014/931083>
37. Żukowski P, Maciejczyk M, Waszkiel D (2018) Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. *Arch Oral Biol* 92:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.04.018>
38. Almerich-Silla JM, Pastor S, Serrano F, Puig-Silla M, Dasí F (2015) Oxidative stress parameters in saliva and its association with periodontal disease and types of bacteria. *Dis Mark* 2015:653537. <https://doi.org/10.1155/2015/653537>
39. Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, et al (2011) Relationships between periodontal inflammation, lipid peroxide and oxidative damage of multiple organs in rats. *Biomed Res* 32:343–349. <https://doi.org/10.2220/biomedres.32.343>
40. Ioannidou E, Shaqman M, Burleson J, Dongari-Bagtzoglou A (2010) Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplant recipients. *Oral Dis* 16:636–642. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01665.x>
41. Blach A, Franek E, Witula A, et al (2009) The influence of chronic periodontitis on serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 23:213–219. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00931.x>
42. Franek E, Blach A, Witula A, et al (2005) Association between chronic periodontal disease and left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients. *Transplant* 80:3–5. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000158716.12065.24>
43. Zwiach R, Bruzda-Zwiach A (2013) Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients?. *Acta Odontol Scand* 71:756–763. <https://doi.org/10.3109/00016357.2012.715203>
44. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, et al (2005) Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation* 79:914–919. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000157773.96534.29>

45. Aouad LJ, Clayton P, Wyburn KR, Gracey DM, Chadban SJ (2018) Evolution of glycemic control and variability after kidney transplant. *Transplant* 102:1563–1568. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002155>
46. Jin HY, Lee K, Kim YJ, et al (2019) The degree of hyperglycemia excursion in patients of kidney transplantation (KT) or liver transplantation (LT) assessed by continuous glucose monitoring (CGM): Pilot Study. *J Diab Res* 2019:1757182. <https://doi.org/10.1155/2019/1757182>
47. Ruiz S, Zhao H, Chandakkar P et al (2020) Correcting Smad1/5/8, mTOR, and VEGFR2 treats pathology in hereditary hemorrhagic telangiectasia models. *J Clin Invest* 130:942–957. <https://doi.org/10.1172/JCI127425>
48. Albiñana V, Sanz-Rodríguez F, Recio-Poveda L, Bernabéu C, Botella LM (2011) Immunosuppressor FK506 increases endoglin and activin receptor-like kinase 1 expression and modulates transforming growth factor- $\beta$ 1 signaling in endothelial cells. *Mol Pharmacol* 79:833–843. <https://doi.org/10.1124/mol.110.067447>
49. Albiñana V, Cuesta AM, Rojas-P ID, Gallardo-Vara E, Recio-Poveda L, Bernabéu C, Botella LM (2020) Review of pharmacological strategies with repurposed drugs for hereditary hemorrhagic telangiectasia related bleeding. *J Clin Med* 9:1766. <https://doi.org/10.3390/jcm9061766>
50. Ruiz S, Chandakkar P, Zhao H, Papoin J, Chatterjee PK, Christen E, Blanc L, Campagne F, Marambaud P (2017) Tacrolimus rescues the signaling and gene expression signature of endothelial ALK1 loss-of-function and improves HHT vascular pathology. *Hum Mol Genet* 26:4786–4798. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx358>

### 3. CAPÍTULO II

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

Fator de Impacto (JCR 2021): 4.068.

Classificação Qualis/CAPES: A1 (Odontologia).

**A resposta à terapia periodontal não cirúrgica está relacionada à redução dos níveis séricos de leucócitos totais e ácido úrico em pacientes após transplante renal**

**Response to non-surgical periodontal therapy is related to the reduction of serum levels of white blood cell count and uric acid in patients after kidney transplantation**

Samira Vasconcelos Gomes<sup>1</sup>; Vandilson Pereira Rodrigues<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

**Autor de Correspondência:**

Vandilson Rodrigues, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Avenida dos Portugueses, 1966, Universidade Federal do Maranhão, 65080-805, São Luís, Brasil.

Email: [vandilson.rodrigues@ufma.br](mailto:vandilson.rodrigues@ufma.br)

Telefone: +55 98981415836

## RESUMO

**Objetivo:** analisar o efeito da terapia periodontal não cirúrgica (TPNC) sobre a contagem de leucócitos, glicemia em jejum, hemoglobina, hematócrito, creatinina e ácido úrico em pacientes transplantados renais (KTR).

**Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo de intervenção com 20 KTR, 9 mulheres e 11 homens com idade média de 44,4 anos. A coleta de dados periodontais e séricos foi realizada antes da TPNC e 90 dias após a TPNC. A avaliação periodontal incluiu: Profundidade de Sondagem (PS), Nível de Inserção Clínica (NIC), Índice de Sangramento à Sondagem (ISS) e Índice de Placa Visível. Os pacientes foram classificados como periodontite presente ou ausente e categorizados em estágios (de 1 a 4) de acordo com os critérios do 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. A TPNC (raspagem e alisamento radicular) seguida de polimento dental, foi realizada em sessão única com curetas periodontais tipo Gracey e aparelho ultrassom. Foram calculados os valores delta ( $\Delta$  = 90 dias após a TPNC – antes da TPNC). Testes paramétricos foram incluídos na análise estatística. O nível de significância adotado foi de 5%.

**Resultados:** Os pacientes apresentaram redução no percentual de sítios com PS  $\geq 3$  mm e com PS  $\geq 4$  mm, e ISS 90 dias após a TPNC. Houve correlação direta entre o delta dos leucócitos séricos com NIC  $\geq 3$  mm ( $r = 0,645$ ,  $P = 0,002$ ) e ISS ( $r = 0,663$ ,  $P = 0,001$ ); e entre o delta do ácido úrico com o percentual de sítios com NIC  $\geq 3$  mm ( $r = 0,562$ ;  $P = 0,010$ ).

**Conclusão:** A TPNC parece ter impacto na redução dos níveis séricos de leucócitos totais e ácido úrico, sugerindo um efeito benéfico na saúde sistêmica em KTR.

**Palavras-chave:** Periodontite; Desbridamento Periodontal; Transplante de Rim; Biomarcadores.

## ABSTRACT

**Objective:** to analyze the effect of non-surgical periodontal therapy (NSPT) on white blood cell (WBC) count, fasting blood glucose, hemoglobin, hematocrit, creatinine and uric acid in kidney transplant recipients (KTR).

**Methods:** An interventional study was conducted with 20 KTR, 9 women and 11 men with a mean age of 44.4 years. Periodontal and serum data collection was performed at baseline (before NSPT) and at 90 days after NSPT. The periodontal assessment included: Probing Depth (PD), Clinical Attachment Level (CAL), Bleeding on Probing (BOP), and Visible Plaque Index. Patients were classified with or without periodontitis and categorized into stages (1 to 4) according to the criteria of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. NSPT (scaling and root planing) followed by dental polishing was performed in a single session using Gracey periodontal curettes and an ultrasound device. Delta values ( $\Delta = 90$  days after NSPT – before NSPT) were calculated, and parametric tests were included in the statistical analysis. The significance level was set at 5%.

**Results:** Patients showed a reduction in the percentage of sites with PD  $\geq 3$  mm and with PD  $\geq 4$  mm and BOP 90 days after NSPT. There was a direct correlation between the delta of WBC count and CAL  $\geq 3$  mm ( $r = 0.645$ ,  $P = 0.002$ ) and BOP ( $r = 0.663$ ,  $P = 0.001$ ); and the delta of uric acid and the percentage of sites with CAL  $\geq 3$  mm ( $r = 0.562$ ;  $P = 0.010$ ).

**Conclusion:** NSPT seems to have an impact on the reduction of serum levels of WBC count and uric acid, suggesting a beneficial effect on systemic health in KTR.

**Keywords:** Periodontitis; Periodontal debridement; Kidney Transplantation; Biomarkers.



## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) tem emergido como uma das principais causas de morte e incremento da morbidade no século 21, afetando mais de 800 milhões de pessoas em todo o mundo, fato explicado em parte pelo aumento de fatores de risco associados como a obesidade, diabetes e hipertensão na população mundial (Kovesdy, 2022). O transplante renal (KTx) mudou profundamente o curso da DRC, estando associado a reduções substanciais nas taxas de mortalidade, bem como melhorias clinicamente relevantes na condição geral de saúde e qualidade de vida relatada entre receptores de KTx em comparação com pessoas tratadas com diálise (Tonelli *et al*, 2011; Webster *et al*, 2017). O Brasil possui o quarto maior número absoluto de KTx no mundo, realizando mais de 4 mil KTx em 2021 segundo o Registro Brasileiro de Doação e Transplante de Órgãos (ABTO, 2022).

Considerando que a inflamação pode estar associada à deterioração da função de órgãos sólidos em receptores de transplantes, e que a carga inflamatória periodontal pode estar associada a repercussões sistêmicas (Kitamura *et al*, 2019), a periodontite pode estar pontencialmente associada a um risco aumentado de morte por todas as causas em pessoas com DRC (Zhang *et al*, 2017). A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada a um biofilme disbiótico e mediada pelo hospedeiro que pode resultar na perda de inserção periodontal (Tonetti *et al*, 2018; Sanz *et al*, 2020). Sua presença tem sido associada a várias condições sistêmicas, incluindo a DRC (Rodrigues *et al*, 2014; Zhao *et al*, 2018; Deschamps-Lenhardt *et al*, 2019; Kapellas *et al*, 2019). Evidências sugerem que a periodontite pode estar associada à piora da função do enxerto ou aumento do risco de morte de receptores de transplante renal devido à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos (Nunes-dos-Santos *et al*, 2020).

A terapia periodontal objetiva controlar a infecção e inflamação tecidual em pacientes afetados por periodontite (Armitage, 2004), com redução significativa no nível sérico de mediadores imunoinflamatórios, como a interleucina-6 e hepcidina, após a intervenção nos tecidos periodontais (Leite *et al*, 2019). As modalidades de intervenção incluem a terapia periodontal cirúrgica e não cirúrgica (TPNC). A TPNC é o tratamento de primeira escolha, sendo considerada o “padrão ouro” para o tratamento da periodontite (Berezow and Darveau, 2011), e envolve orientações de higiene bucal, raspagem de boca inteira e alisamento radicular para remover biofilme supra/ subgingival e cálculo dental (Heitz-Mayfield *et al.*, 2013).

Estudos prévios reforçam que a TPNC pode diminuir a inflamação sistêmica em pacientes com DRC sob diálise (Fang *et al*, 2015; Tasdemir *et al*, 2018; Yue *et al*, 2020).

Apesar da elevada prevalência de periodontite em pacientes com DRC (Chen *et al*, 2011; Grubbs *et al*, 2011; Ioannidou and Swede, 2011; Bastos *et al*, 2011; Brito *et al*, 2012; Rodrigues *et al*, 2014), e da existência de evidências que relacionam a presença alterada de mediadores inflamatórios em pacientes com ambas as doenças (Rahmati *et al*, 2002; Yoshihara *et al*, 2007, 2016, 2017; Ioannidou *et al*, 2011; Braosi *et al*, 2012; Schöffner *et al*, 2020; Gomes *et al*, 2022; Rocha *et al*, 2022), até o presente momento, não encontramos nenhum estudo com o intuito de investigar o efeito da TPNC nos biomarcadores séricos dos transplantados renais.

Dessa forma, a hipótese levantada neste estudo é que a TPNC pode reduzir a carga inflamatória bucal com impacto na alteração dos níveis de alguns parâmetros hematológicos nestes pacientes. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar o efeito da TPNC sobre a contagem de leucócitos, glicemia em jejum, hemoglobina, hematócrito, creatinina e ácido úrico em pacientes transplantados renais.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

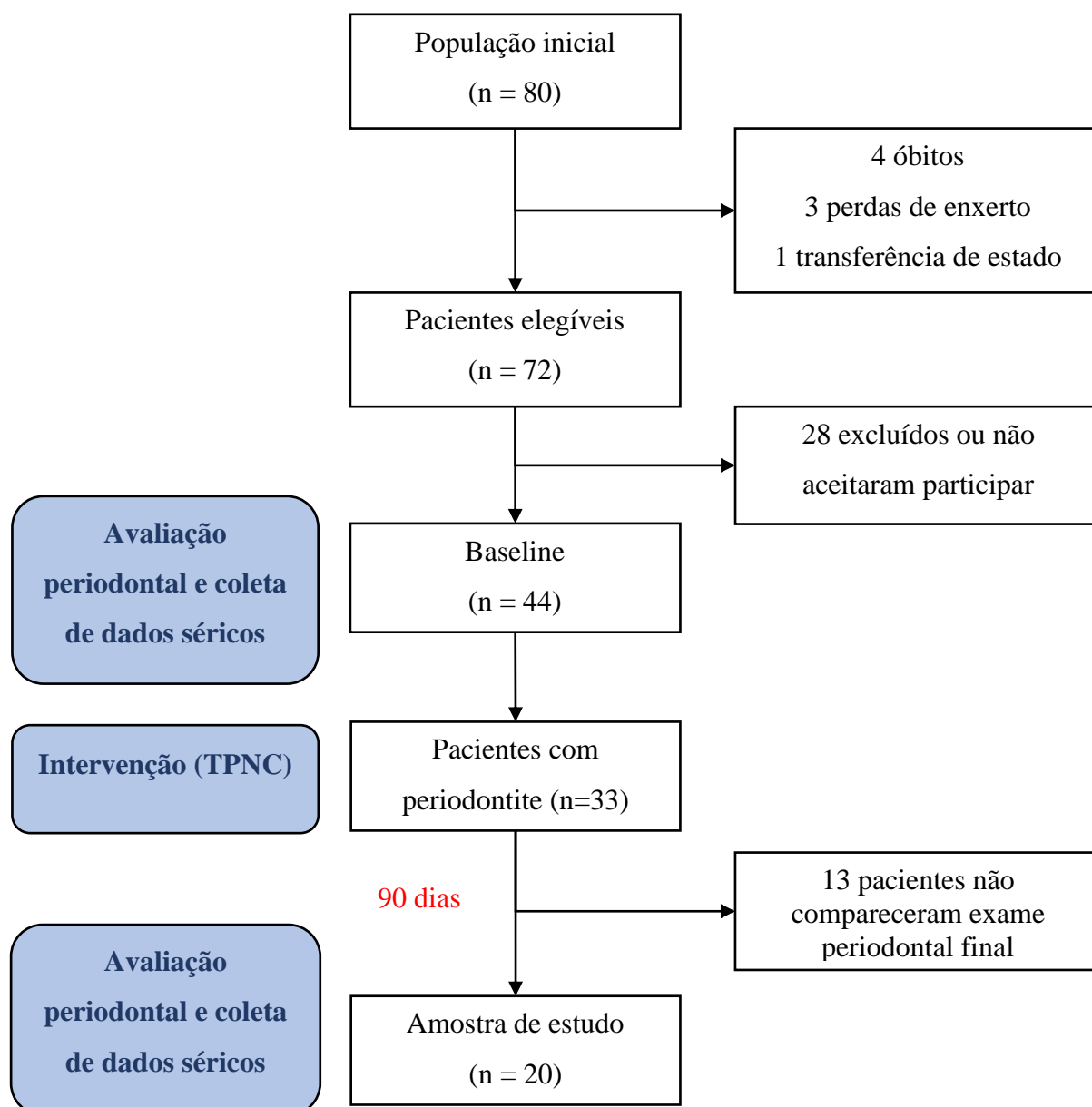
### **Desenho de estudo**

Um estudo de intervenção foi realizado com pacientes transplantados renais (KTx) no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), São Luís, Maranhão, Brasil. Inicialmente, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) com parecer de número 1.572.392, CAAE: 55991616.6.0000.5087. Todos os pacientes concordaram voluntariamente em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após completo entendimento dos objetivos e métodos de coleta empregados durante o estudo.

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, submetidos ao procedimento KTx em 2016 e 2017 no HUUFMA, em regime de imunossupressão com tacrolimo, e que estavam em acompanhamento pós-transplante há pelo menos seis meses. Os critérios de não inclusão englobaram pacientes que apresentaram perda do enxerto renal, não fizeram acompanhamento pós-transplante no HUUFMA e/ ou faleceram antes da coleta de dados. Foram excluídos pacientes internados por infecção após KTx, com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, edêntulos, usuários de aparelho

ortodôntico, grávidas e que tivessem realizado terapia periodontal nos seis meses anteriores à avaliação periodontal.

Segundo dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (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, 2022). Destes 80 indivíduos, quatro foram a óbito, três perderam o enxerto renal e um foi transferido de estado. Do total de 72 indivíduos elegíveis para esta pesquisa, 44 atenderam aos critérios de elegibilidade e aceitaram participar do estudo, passando por avaliação periodontal e coleta de dados séricos. Dentre esses, os 33 pacientes que apresentaram periodontite foram submetidos à intervenção de TPNC e convidados a retornar para uma segunda avaliação após 90 dias. Entretanto, 13 pacientes não compareceram ao acompanhamento, resultando em 20 pacientes na amostra final de estudo, que passaram por avaliação periodontal e coleta de dados séricos finais (Figura 1).



**Figura 1. Fluxograma do processo de triagem dos participantes do estudo. TPNC = Terapia periodontal não cirúrgica.**

### Coleta de Dados

Um questionário semiestruturado foi aplicado para coletar variáveis demográficas e informações sobre tabagismo (nunca fumou, ex fumante). As doenças de base da DRC (hipertensão arterial, diabetes mellitus, nefrites e outras) e as comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares) foram diagnosticadas pela equipe médica

do hospital. O tempo de diagnóstico de DRC, o tempo de tratamento dialítico e o tempo de KTx foram coletados por meio do acesso ao prontuário.

Os dados séricos foram obtidos dos prontuários. O resultado do tempo 0 (T0) foi a média de dois exames laboratoriais realizados antes da avaliação periodontal, e o resultado T1 foi de exames realizados após a avaliação e a terapia periodontal não cirúrgica, com intervalo de 90 dias entre o T0 e T1. Foram coletados os seguintes biomarcadores séricos: glicemia em jejum (mg/dL), analisada através do método Enzimático; hemoglobina (g/dL), hematócrito (%) e leucócitos (mil células/mm<sup>3</sup>), que foram analisados por Dispersão óptica e Citoquímica com Microscopia complementar; creatinina (mg/dL), analisada através do método Jaffe; e ácido úrico (mg/dL), analisado utilizando o método Enzimático - Trinder. Todos os marcadores séricos foram medidos em amostras de soro coletadas por profissional técnico em enfermagem no mesmo dia com os pacientes em jejum de, no mínimo, oito horas. Todos os exames sorológicos foram processados de forma padronizada no mesmo laboratório do HUUFMA.

### **Avaliação e terapia periodontal não cirúrgica (TPNC)**

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 avaliadas as medidas de profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) de 10 voluntários acima de 18 anos não participantes da amostra do estudo. Esses pacientes 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 0,88 para PS e 0,86 para NIC.

Para o exame periodontal, foi utilizado espelho bucal nº 5 (Hu-Friedy®, Chicago, USA) e sonda periodontal milimetrada tipo Williams (Hu-Friedy®, Mgf. Co., Inc, Chicago, USA) sob o foco de luz artificial. Foram considerados os seguintes parâmetros clínicos: PS, distância em milímetros entre a margem gengival e o fundo da bolsa periodontal; e NIC, distância em milímetros na junção cimento-esmalte e no fundo da bolsa periodontal, sendo registrados os maiores valores de sondagem obtidos em seis sítios de todos os dentes presentes, exceto terceiros molares (Lindhe *et al*, 2010). A condição gengival foi diagnosticada utilizando-se o índice de sangramento à sondagem (ISS) (Ainamo and Bay, 1975) e o índice de placa visível (IPV) (Ainamo and Bay, 1975). Os pacientes foram classificados como periodontite presente ou ausente e categorizados em estágios (de 1 a 4) de acordo com os critérios do 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions

(Tonetti *et al*, 2018). O paciente foi classificado com periodontite quando apresentasse NIC interdental detectável em  $\geq 2$  dentes não adjacentes, ou NIC vestibular ou lingual de  $\geq 3$  mm e profundidade de bolsa  $> 3$  mm detectável em pelo menos dois dentes (Figura 1).

A TPNC foi realizada em todos os 33 pacientes em sessão única (Heitz-Mayfield and Lang, 2013; Wrya Azeez *et al*, 2018; Sanz *et al*, 2020), e consistiu de raspagem e alisamento radicular, sob anestesia local quando necessário, com o uso de curetas periodontais tipo Gracey (Hu-Friedy®) e aparelho ultrassom (Piezoelétrico Schuster®), seguida de polimento dental com taças de borracha e pasta profilática, e aplicação tópica de flúor com gel de flúor-fosfato acidulado em concentração 1,23%, deixando agir por um minuto. Antes da realização da TPNC foi obtido parecer do médico responsável pelo paciente. Somente 90 dias após a primeira sessão, a condição periodontal foi reavaliada e em seguida foi realizado polimento dental e nova aplicação tópica de flúor (Figura 1).

Nas duas consultas odontológicas, foi requerido que o paciente realizasse profilaxia antibiótica com 2g de amoxicilina uma hora antes do atendimento; a pressão arterial do paciente foi aferida, sendo considerado ideal valores pressóricos até 140x90 mmHg; e o paciente foi orientado a realizar bochecho com 5 ml de gluconato de clorexidina a 0,12% (Periogard®) por um minuto antes da avaliação periodontal. Ao final de ambas as consultas, os pacientes receberam instrução de higiene bucal para uso de escova de dente com dentifrício fluoretado, pela técnica de Bass modificada, fio dental e outros meios complementares (escova interdental, escova de tufo único, escovação de língua e controle químico de placa), de acordo com a necessidade individual.

### **Análise estatística**

Os dados foram processados utilizando os softwares SPSS versão 28.0 (IBM, Chicago, IL, Estados Unidos) e GraphPad Prism versão 9.3 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). Estatística descritiva foi realizada utilizando medidas de frequência absoluta, percentual, média e desvio-padrão. O teste de normalidade Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis contínuas. A mudança no nível dos marcadores séricos e periodontais após a intervenção de raspagem e alisamento corono-radicular foi testada utilizando os testes T de Student pareado. Além disso, foi calculado o delta, ou seja, a diferença entre as medidas dos parâmetros periodontais e séricos (90 dias após a TPNC – antes da TPNC). A análise de correlação linear foi utilizada para estimar a força e sentido da correlação entre a

resposta da TPNC e as mudanças nos valores das variáveis séricas. O nível de significância adotado foi de 0,05.

## **RESULTADOS**

Um total de 20 pacientes (9 mulheres e 11 homens), com idade variando de 25 a 68 anos, participaram deste ensaio clínico; dos quais 35% se declaravam ex-fumantes. As doenças de base da DRC mais frequentes foram nefrites (30%) e outras/ causas desconhecidas (30%). Com relação às comorbidades, observou-se que a maioria apresentava hipertensão (75%), 30% eram diabéticos e 15% cardiopatas. Verificou-se que a média de tempo de diagnóstico da DRC foi de  $97,5 \pm 56,8$  meses, enquanto o tempo de diálise e do procedimento de transplante renal foram de  $64,2 \pm 47,1$  e  $10,6 \pm 5,8$  meses, respectivamente. Metade dos pacientes apresentaram estágio 2 de periodontite (Tabela 1).

**Tabela 1. Distribuição dos dados demográficos e clínicos da amostra de estudo.**

Variáveis	média	±dp	amplitude	n	(%)
Sexo					
Feminino				9	(45,0)
Masculino				11	(55,0)
Idade (em anos)	44,4	±14,3	(25–68)		
Histórico de tabagismo					
Nunca fumou				13	(65,0)
Ex-fumante				7	(35,0)
Doença de base do DRC					
Diabetes mellitus				3	(15,0)
Hipertensão arterial				5	(25,0)
Nefrite				6	(30,0)
Outras/Desconhecido				6	(30,0)
Comorbidades (% no total)					
Diabetes mellitus				6	(30,0)
Hipertensão arterial				15	(75,0)
Cardiomiopatia				3	(15,0)
Dados da DRC (tempo em meses)					
Tempo de diagnóstico da DRC	97,5	±56,8	(38–244)		
Tempo sob diálise	64,2	±47,1	(8–204)		
Tempo desde transplante renal	10,6	±5,8	(6–28)		
Estadiamento da periodontite					
Estágio 1				4	(20,0)
Estágio 2				10	(50,0)
Estágio 3-4				6	(30,0)

±dp: desvio-padrão. DRC: doença renal crônica.

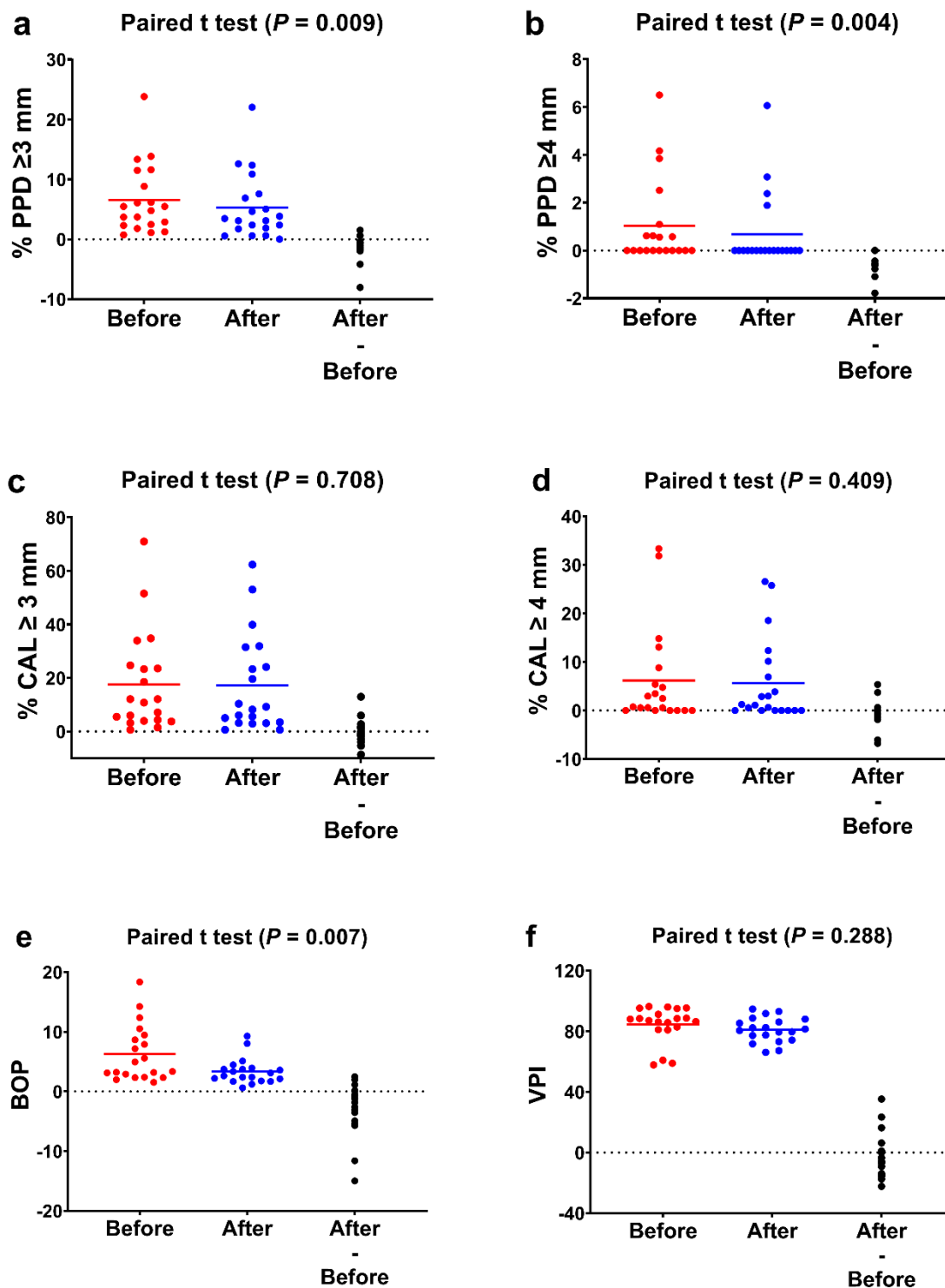


A Tabela 2 apresenta a análise da mudança nos marcadores periodontais após TPNC. Os dados revelaram que houve uma redução significativa no percentual de sítios com PS  $\geq 3$  mm (Diferença = -1,26; Erro padrão = 0,43; P = 0,009; Cohen'd = -0,642) e PS  $\geq 4$  mm (Diferença = -0,35; Erro padrão = 0,10; P = 0,004; Cohen'd = -0,731). ISS também apresentou redução significativa após TPNC (Diferença = -2,92; Erro padrão = 0,96; P = 0,007; Cohen'd = -0,675). As medidas do tamanho de efeito mostraram que o impacto da TPNC foi maior no percentual de sítios com PS  $\geq 4$  mm. A Figura 2 ilustra a análise comparativa dos marcadores periodontais após a TPNC.

**Tabela 2. Análise comparativa das variáveis periodontais no tempo inicial e 90 dias após a terapia periodontal não-cirúrgica.**

Variáveis periodontais	Antes da TPNC		90 dias após a TPNC		Diferença (após-antes)		T	P	Tamanho do Efeito (Cohen'd)
	média	Erro padrão	média	Erro padrão	média	Erro padrão			
% de sítios com PS $\geq 3$ mm	6,53	1,29	5,27	1,22	-1,26	0,43	-2,872	0,009*	-0,642
% de sítios com PS $\geq 4$ mm	1,02	0,40	0,67	0,35	-0,35	0,10	-3,270	0,004*	-0,731
% de sítios com NIC $\geq 3$ mm	17,59	4,13	17,18	4,06	-0,40	1,06	-0,381	0,708	-0,085
% de sítios com NIC $\geq 4$ mm	6,16	2,24	5,66	1,92	-0,49	0,58	-0,844	0,409	-0,188
ISS	6,25	1,05	3,33	0,48	-2,92	0,96	-3,019	0,007*	-0,675
IPV	84,49	2,66	80,99	1,80	-3,50	3,20	-1,092	0,288	-0,244

TPNC: terapia periodontal não cirúrgica. PS: profundidade de sondagem. NIC: nível de inserção clínica. ISS: índice de sangramento à sondagem. IPV: índice de placa visível. \*P <0,05 através do teste T de Student pareado.



**Figura 2.** Efeito da terapia periodontal não-cirúrgica sobre as variáveis do exame clínico periodontal. PPD: profundidade de sondagem. CAL: nível de inserção clínica. BOP: índice de sangramento à sondagem. VPI: índice de placa visível. Teste T de Student pareado.

A análise comparativa dos marcadores séricos antes e 90 dias após a TPNC não revelou diferenças estatisticamente significantes no total da amostra avaliada (Tabela 3). Por outro lado, a análise de correlação entre a resposta clínica periodontal à TPNC e a mudança dos marcadores séricos (Tabela 4) mostrou correlações diretamente proporcionais entre a mudança da contagem de leucócitos e os parâmetros periodontais: percentual de sítios com NIC  $\geq 3$  mm ( $r = 0,645$ ;  $P = 0,002$ ) e ISS ( $r = 0,663$ ;  $P = 0,001$ ). Além disso, observou-se uma correlação direta entre mudança no ácido úrico e o percentual de sítios com NIC  $\geq 3$  mm ( $r = 0,562$ ;  $P = 0,010$ ).

**Tabela 3. Análise comparativa dos marcadores séricos no tempo inicial e 90 dias após a terapia periodontal não-cirúrgica.**

Variáveis séricas	Antes da TPNC		90 dias após a TPNC		Diferença (após-antes)		T	P	Tamanho do Efeito (Cohen'd)
	média	Erro padrão	média	Erro padrão	Média	Erro padrão			
Glicemia em jejum (mg/dL)	99,54	5,44	107,08	9,12	7,53	9,45	0,797	0,436	0,178
Hemoglobina (g/dL)	12,81	0,52	13,08	0,47	0,27	0,22	0,829	0,417	0,185
Hematócrito (%)	39,67	1,48	40,73	1,34	1,05	1,10	0,958	0,350	0,214
Leucócitos (mil células/mm <sup>3</sup> )	7,79	2,18	6,11	0,47	-1,68	2,08	-0,808	0,429	-0,180
Creatinina (mg/dL)	1,75	0,18	1,71	0,20	-0,03	0,06	-0,576	0,571	-0,128
Ácido úrico (mg/dL)	6,31	0,23	6,09	0,36	-0,22	0,23	-0,971	0,344	-0,217

TPNC: terapia periodontal não cirúrgica. Teste T de Student pareado.

Tabela 4. Análise de correlação das mudanças nas variáveis periodontais e nos marcadores séricos após a TPNC.

Delta das variáveis séricas  (90 dias após TPNC - baseline)	Deltas dos dados periodontais (90 dias após TPNC – baseline)					
	% PS ≥3 mm	% PS ≥4 mm	% NIC ≥3 mm	% NIC ≥4 mm	ISS	IPV
	r (P valor)	r (P valor)	r (P valor)	r (P valor)	R (P valor)	r (P valor)
Glicemia em jejum	r = 0,011 P = 0,962	r = -0,328 P = 0,158	r = 0,030 P = 0,899	r = -0,093 P = 0,696	r = -0,085 P = 0,722	r = 0,087 P = 0,714
Hemoglobina	r = 0,275 P = 0,240	r = -0,255 P = 0,278	r = 0,279 P = 0,233	r = 0,008 P = 0,974	r = 0,160 P = 0,501	r = 0,263 P = 0,262
Hematócrito	r = 0,324 P = 0,163	r = -0,326 P = 0,161	r = 0,408 P = 0,074	r = 0,070 P = 0,769	r = 0,159 P = 0,503	r = 0,324 P = 0,163
Leucócitos	r = -0,019 P = 0,936	r = -0,109 P = 0,648	<b>r = 0,645</b> <b>P = 0,002*</b>	r = -0,341 P = 0,141	<b>r = 0,663</b> <b>P = 0,001*</b>	r = 0,185 P = 0,435
Creatinina	r = -0,110 P = 0,644	r = 0,085 P = 0,723	r = -0,120 P = 0,614	r = -0,184 P = 0,437	r = -0,205 P = 0,386	r = 0,163 P = 0,493
Ácido úrico	r = 0,265 P = 0,258	r = 0,217 P = 0,359	<b>r = 0,562</b> <b>P = 0,010*</b>	r = 0,281 P = 0,231	r = -0,402 P = 0,079	r = -0,388 P = 0,091

TPNC: terapia periodontal não cirúrgica. PS: profundidade de sondagem. NIC: nível de inserção clínica. ISS: índice de sangramento à sondagem. IPV: índice de placa visível. r: coeficiente de correlação de Pearson. \*P <0,05.

## DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo que testou a hipótese que a TPNC, através da redução na carga inflamatória periodontal, poderia ter um impacto positivo nos níveis séricos de leucócitos totais, glicemia em jejum, hemoglobina, hematócrito, creatinina e ácido úrico em pacientes transplantados renais foram: [1] a redução no percentual de sítios com NIC  $\geq 3$  mm e de sítios com sangramento gengival após a TPNC está correlacionada a diminuição da contagem de leucócitos, [2] assim como a redução no percentual de sítios com NIC  $\geq 3$  mm está correlacionada com a redução no nível sérico de ácido úrico, sugerindo que a TPNC pode ter um impacto na redução dos níveis séricos de leucócitos totais e ácido úrico, com efeito benéfico na saúde sistêmica em pacientes receptores de transplante renal.

A contagem de leucócitos é conhecida como um marcador forte de infecção e inflamação sistêmica, e correlaciona-se bem com a resposta do hospedeiro a uma variedade de estímulos (Hada *et al*, 2015; Yuan *et al*, 2019). Evidências sugerem que o aumento na contagem sérica de leucócitos está associado ao incremento do risco de desenvolvimento da doença e parece ser preditor para o risco de falência renal em pacientes com DRC em estágios iniciais (Erlinger *et al*, 2003; Wheelock *et al*, 2018; Yuan *et al*, 2019). Em pessoas com DRCT, a função dos leucócitos apresenta-se alterada, resultando em uma resposta do hospedeiro prejudicada à infecção (KDIGO, 2013). No presente estudo, a melhoria na perda de inserção periodontal e redução da inflamação periodontal após TPNC foi diretamente correlacionada à redução na contagem de leucócitos, sinalizando uma possível redução do nível de inflamação sistêmica. Estes achados reforçam a hipótese que a resposta do paciente ao TPNC pode trazer impactos positivos na saúde sistêmica de pacientes após o transplante renal.

Considerando que o aumento na contagem de leucócitos pode atuar como fator de risco para muitas doenças sistêmicas, incluindo a DRC, nossos achados sugerem que a TPNC pode gerar benefícios aos pacientes com KTx ao reduzir o número de leucócitos totais em circulação no sangue. Estudos têm mostrado que a detecção de sinais de infecção da corrente sanguínea, incluindo o aumento da contagem de leucócitos, estão associados com o aumento do risco de óbito em pacientes após transplante de órgãos sólidos (Silva *et al*, 2010; Shao *et al*, 2014; Liu *et al*, 2015). Estes achados reforçam a importância do controle da infecção periodontal com um adjuvante no monitoramento da condição sistêmica do paciente transplantado renal.

Na periodontite, o aumento no número de leucócitos tem sido sugerido principalmente devido a maiores contagens de neutrófilos; que representam a primeira linha de

defesa e fazem parte do sistema imunológico inato; sendo possível que essas células sejam recrutadas em níveis mais altos durante episódios de bacteremia em periodontites (Loos *et al*, 2000; Hada *et al*, 2015). No estudo de Wrya Azeez *et al* (2018), indivíduos com periodontite apresentaram elevação significativa na contagem total de leucócitos em comparação com indivíduos saudáveis. Reforçando estes resultados, diversos estudos têm demonstrado a ocorrência de diminuição estatisticamente significativa na contagem de leucócitos após a TPNC na população geral, com conseqüente diminuição do risco de doenças cardiovasculares, em especial a aterosclerose (Christan *et al*, 2002; Rai and Anand, 2007; Siddeshappa *et al*, 2016; Wrya Azeez *et al*, 2018). Dessa forma, nossos achados reforçam as evidências que a redução da carga inflamatória periodontal pode levar a diminuição no nível sérico de células leucocitárias.

O ácido úrico é um composto orgânico heterocíclico e o produto final do metabolismo das purinas em humanos, que possui potentes atividades antioxidantes e de eliminação de radicais livres em um nível fisiológico, mas também pode exibir propriedades pró-inflamatórias em um nível superior (Joo *et al*, 2023). O aumento no nível sérico de ácido úrico está associado a doenças nas quais a inflamação desempenha um papel importante na patogênese, como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e DRC (Li *et al*, 2014; Skoczyńska *et al*, 2020; Jeong *et al*, 2020). Na DRC, concentrações séricas de ácido úrico mais elevadas podem levar a lesão tubular, disfunção endotelial, estresse oxidativo e inflamação intrarrenal (Srivastava *et al*, 2018), sendo um importante biomarcador no manejo da progressão desta doença (KDIGO, 2013). Neste estudo, observamos que a melhoria na perda de inserção periodontal após TPNC apresentou uma correlação direta com a diminuição nos níveis séricos de ácido úrico, sugerindo uma possível contribuição na redução do nível de inflamação sistêmica de indivíduos após o transplante renal.

Considerando o papel do ácido úrico no processo de inflamação, é possível que haja uma interação entre os níveis séricos de ácido úrico e o desenvolvimento e progressão da periodontite (Joo *et al*, 2023). Evidências apontam aumento significativo no nível de ácido úrico em pacientes com periodontite na população geral (Ziebolz *et al*, 2007; Banu *et al*, 2015; Gharbi *et al*, 2019), e em pacientes transplantados renais com periodontite (Roguljić *et al*, 2023). Em estudo prévio, verificamos que níveis séricos de ácido úrico mais elevados foram associados à ocorrência de carga de doença bucal, uma variável construída a partir da presença de periodontite e cárie dentária, em pacientes após o KTx (Rocha *et al*, 2022). Este fato foi corroborado por nossos achados atuais com a redução dos níveis séricos de ácido úrico após 90

dias de TPNC, reforçando a hipótese que a TPNC pode trazer benefícios à saúde sistêmica dos pacientes com KTx.

Em estudo anterior, observamos associação entre periodontite e hiperglicemia em pacientes com KTx após análises bruta e ajustada (Gomes *et al*, 2022), fato corroborado por Shin & Mun, em 2023, o que nos motivou a investigar o impacto da TPNC nos níveis séricos de glicemia em jejum. Entretanto, após 90 dias de TPNC, não foram encontradas alterações significativas nesse biomarcador. Para confirmação deste resultado, fizemos análises multivariadas ajustadas pra idade, sexo, diabetes e tempo de transplante, nas quais também não observamos mudança estatisticamente significantes nos níveis séricos de glicemia em jejum após os 90 dias de TPNC. É importante ressaltar que na amostra o presente estudo 30% dos pacientes eram diabéticos, possuindo capacidade de cicatrização reduzida o que tem um impacto proeminente na expressão da periodontite, bem como na resposta à terapia periodontal (Fang *et al*, 2015). Esses fatores podem ter contribuído para a diminuição dos efeitos do tratamento periodontal no estudo sobre este marcador. Considerando que a relação bidirecional entre a diabetes e a periodontite é bem estabelecida na literatura (Preshaw *et al*, 2012; Chapple and Genco, 2013; Ziukaite *et al*, 2018), este achado deve ser melhor explorado com futuros estudos desenhados com seguimento prospectivo mais longo. Além disso, novas investigações com análises de outros biomarcadores, como hemoglobina glicada, insulina e índice HOMA, que melhor avaliam o nível glicêmico do paciente, devem ser realizadas.

De forma geral, observou-se redução nos valores das médias de todos os parâmetros periodontais após a intervenção de raspagem e alisamento corono-radicular, com mudanças estatisticamente significantes no percentual de sítios com PS  $\geq 3$  mm e  $\geq 4$  mm, e no ISS, que são os parâmetros periodontais mais relacionados à atividade da doença periodontal, e que melhor refletem a repercussão da inflamação nos tecidos periodontais (Lang *et al*, 1986; Tonetti *et al*, 2018), evidenciando a eficiência da TPNC realizada e seu impacto na inflamação local. Além disso, os resultados sinalizam também possível repercussão benéfica à saúde sistêmica destes pacientes.

Para o nosso melhor conhecimento, este estudo parece ser o primeiro a avaliar a influência da TPNC nos níveis séricos de leucócitos totais, glicemia em jejum, hemoglobina, hematócrito, creatinina e ácido úrico em pacientes transplantados renais. Um ponto forte do presente estudo foi que observamos o impacto positivo da TPNC nos níveis séricos de leucócitos totais e ácido úrico, a partir de análises de correlação entre as mudanças nas variáveis periodontais e nos marcadores séricos após a TPNC. Além disso, segundo o Kidney Disease Improving Global Outcomes Transplant Work Group (KDIGO, 2009), os primeiros meses após

o transplante renal são o período com maior risco de rejeição aguda do enxerto e de infecções, durante o qual o paciente faz uso de maiores doses de medicamentos imunossupressores, com período de pico de complicações mediadas imunologicamente aos 3 meses. Assim, o melhor momento para o tratamento odontológico é durante o período de estabilidade, que é cerca de 6 meses após o transplante (Vasanthan and Dallal, 2007). Este ponto de corte foi utilizado no presente estudo como um critério de inclusão dos participantes. Dessa forma, a coleta de dados e a intervenção periodontal foram realizadas em um período de maior estabilidade das condições de saúde do paciente. Outro ponto forte foi que, com o intuito de reduzir os riscos de viés, não foram incluídos pacientes com IMC igual ou maior que 30 kg/m<sup>2</sup> e todos os pacientes estavam em tratamento imunossupressor com tacrolimo, reduzindo o possível efeito confundidor do uso de diferentes regimes medicamentosos entre os pacientes incluídos no estudo.

No entanto, este estudo teve uma importante limitação que foi quanto ao pequeno tamanho da amostra, o que pode ter limitado o poder da análise em detectar outras associações. Contudo foram analisados todos os pacientes que realizaram transplante renal em 2016 e 2017 nesta unidade, que atenderam aos critérios de elegibilidade, aceitaram participar do estudo e compareceram às duas consultas. Dessa forma, recomenda-se o desenvolvimento de estudos futuros com amostras e seguimentos maiores, além da investigação de outros marcadores de saúde sistêmicos, no intuito de aprofundar ainda mais a investigação sobre impactos sistêmicos positivos associados à terapia periodontal.

## **CONCLUSÃO**

A TPNC parece ter impacto na redução dos níveis séricos de leucócitos totais e ácido úrico. Estes achados sugerem que o controle da inflamação periodontal pode gerar um efeito benéfico na saúde sistêmica em pacientes receptores de transplante renal. Nossos resultados reforçam a importância da inclusão da assistência odontológica no acompanhamento destes pacientes para a manutenção da saúde periodontal e sistêmica.



## Agradecimentos

Os autores agradecem à equipe do Departamento de Nefrologia do HUUFMA por sua ajuda na coleta de dados e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Ainamo J, Bay I (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* **25**: 229–35.
- Armitage GC (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000* **34**: 9–21.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) (2022). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2015-2022). *Regist Bras Transplantes - RBT*.
- Banu S, Jabir NR, Mohan R, *et al* (2015). Correlation of Toll-Like Receptor 4, Interleukin-18, Transaminases, and Uric Acid in Patients With Chronic Periodontitis and Healthy Adults. *J Periodontol* **86**: 431–439.
- Bastos JA, Diniz CG, Bastos MG, *et al* (2011). Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. *Arch Oral Biol* **56**: 804–811.
- Berezow AB, Darveau RP (2011). Microbial shift and periodontitis. *Periodontol 2000* **55**: 36–47.
- Braosi APR, de Souza CM, Luczyszyn SM, *et al* (2012). Analysis of IL1 gene polymorphisms and transcript levels in periodontal and chronic kidney disease. *Cytokine* **60**: 76–82.
- Brito F, Almeida S, Figueredo CMS, Bregman R, Suassuna JHR, Fischer RG (2012). Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. *J Periodontal Res* **47**: 426–430.
- Chapple ILC, Genco R (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* **84**: S106–S112.
- Chen LP, Chiang CK, Peng Y Sen, *et al* (2011). Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* **57**: 276–282.
- Christan C, Dietrich T, Hägewald S, Kage A, Bernimoulin JP (2002). White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* **29**: 201–206.

- Deschamps-Lenhardt S, Martin-Cabezas R, Hannedouche T, Huck O (2019). Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* **25**: 385–402.
- Erlinger TP, Tarver-Carr ME, Powe NR, *et al* (2003). Leukocytosis, hypoalbuminemia, and the risk for chronic kidney disease in US adults. *Am J Kidney Dis* **42**: 256–263.
- Fang F, Wu B, Qu Q, *et al* (2015). The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **42**: 537–546.
- Gharbi A, Hamila A, Bouguezzi A, *et al* (2019). Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontal disease. *BMC Oral Health* **19**.
- Gomes S V., Rodrigues V, Nunes-dos-Santos DL, Pereira ALA, Peres MA (2022). The relationship between periodontal status and hyperglycemia after kidney transplantation. *Clin Oral Investig* **26**: 397–406.
- Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, *et al* (2011). Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**: 711–717.
- Hada DS, Garg S, Ramteke GB, Ratre MS (2015). Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Clinical and Biochemical Risk Markers of Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. *J Periodontol* **86**: 1201–1211.
- Heitz-Mayfield LJA, Lang NP (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000* **62**: 218–231.
- Ioannidou E, Swede H (2011). Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *J Dent Res* **90**: 730–734.
- Ioannidou E, Swede H, Dongari-Bagtzoglou A (2011). Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. *J Dent Res* **90**: 1411–1415.
- Jeong H, Moon JE, Jeon CH (2020). Hyperuricemia is Associated With an Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in a General Population and a Decreased Prevalence of Diabetes in Men. *J Rheum Dis* **27**: 247–260.
- Joo J-Y, Park HR, Cho Y, Noh Y, Lee CH, Lee S-G (2023). Increased prevalence of periodontitis with hypouricemic status: findings from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2016-2018. *J Periodontal Implant Sci* **53**.
- Leite SADM, Casanovas RC, Rodrigues VP, Pereira ADFV, Ferreira TCA, Nascimento FRFD, Nascimento JR, Gomes-Filho IS, Bastos MG, Pereira ALA (2019). The effect of nonsurgical periodontal therapy on hepcidin and on inflammatory and iron marker levels. *Braz Oral Res* **33**: e55.
- Kapellas K, Singh A, Bertotti M, Nascimento GG, Jamieson LM, Perio-CKD collaboration (2019). Periodontal and chronic kidney disease association: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology* **24**: 202–212.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013). KDIGO

2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* **3**: 163.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group (2009). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* **3**: 168.

Kitamura M, Mochizuki Y, Miyata Y, *et al* (2019). Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. *Int J Mol Sci* **20**.

Kovesdy CP (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* **12**: 7–11.

Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE (1986). Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol* **13**: 590–596.

Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P (2014). Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol* **15**: 1–12.

Lindhe, J.; Lang, N. P.; Karring T (2010). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia*. 5th Edition. Gen-Guanabara Koogan: Rio de Janeiro.

Liu H, Ye Q, Wan Q, Zhou J (2015). Predictors of mortality in solid-organ transplant recipients with infections caused by *Acinetobacter baumannii*. *Ther Clin Risk Manag* **11**: 1251.

Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Dillen PMEW, Velden U Van Der (2000). Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *J Periodontol* **71**: 1528–1534.

Nunes-dos-Santos DL, Gomes S V., Rodrigues VP, Pereira ALA (2020). Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review. *Oral Dis* **26**: 22–34.

Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, *et al* (2012). Periodontitis and diabetes: A two-way relationship. *Diabetologia* **55**: 21–31.

Rahmati MA, Craig RG, Homel P, Kaysen GA, Levin NW (2002). Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **40**: 983–989.

Rai B, Anand SC (2007). *After Scaling and Root Planning Lower Systemic Inflammatory and Thrombotic Marker of Cardiovascular Risk*.

Rocha LCB, Nunes-dos-Santos DL, Costa EM, Gomes SV, Rodrigues VP, Pereira ALA (2022). A Cross-Sectional Study of the Association Between Chronic Oral Disease Burden and Serum Biomarkers in Kidney Transplant Recipients. *Prog Transplant* **32**: 49–54.

Rodrigues VP, Libério SA, Lopes FF, *et al* (2014). Periodontal status and serum biomarkers levels in haemodialysis patients. *J Clin Periodontol* **41**: 862–868.

- Roguljić M, Vučković M, Gelemanović A, *et al* (2023). Risk factors of severe periodontitis in kidney transplant recipients: A case-control study. *J Periodontol*.
- Sanz M, Herrera D, Kerschull M, *et al* (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* **47**: 4–60.
- Schöffner C, Oliveira LM, Santi SS, Antoniazzi RP, Zanatta FB (2020). C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with end-stage renal disease. *J Periodontol*: JPER.20-0200.
- Shao M, Wan Q, Xie W, Ye Q (2014). Bloodstream infections among solid organ transplant recipients: epidemiology, microbiology, associated risk factors for morbidity and mortality. *Transplant Rev (Orlando)* **28**: 176–181.
- Shin YM, Mun KH (2023). Glucose as a Risk Factor for Periodontitis in Kidney Transplantation Patients. *Transplant Proc* **55**.
- Siddeshappa S, Nagdeve S, Yeltiwar R, Parvez H, Deonani S, Diwan V (2016). Evaluation of various hematological parameters in patients with periodontitis after nonsurgical therapy at different intervals. *J Indian Soc Periodontol* **20**: 180–183.
- Silva M, Marra AR, Pereira CAP, Medina-Pestana JO, Camargo LFA (2010). Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation* **90**: 581–587.
- Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczuk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P (2020). Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance - a narrative review. *Reumatologia* **58**: 312–323.
- Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS (2018). Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis* **71**: 362.
- Tasdemir Z, Özşarı Tasdemir F, Gürşan C, Eroglu E, Gunturk I, Kocyigit I (2018). The effect of periodontal disease treatment in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* **50**: 1519–1528.
- Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, *et al* (2011). Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* **11**: 2093–2109.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* **89**: S159–S172.
- Vasanthan A, Dallal N (2007). Periodontal treatment considerations for cell transplant and organ transplant patients. *Periodontol 2000* **44**: 82–102.
- Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet* **389**: 1238–1252.
- Wheelock KM, Saulnier PJ, Tanamas SK, *et al* (2018). White blood cell fractions correlate with lesions of diabetic kidney disease and predict loss of kidney function in Type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* **33**: 1001–1009.

- Wrya Azeez H, Arkhawan ) :, Abdulhaq A, Ziwar ) :, Salih A (2018). Impact of Non-Surgical Periodontal Treatment on Total WBC Count in Patients with Periodontitis. *Erbil Dent J* **1**: 86–92.
- Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H (2007). Renal Function and Periodontal Disease in Elderly Japanese. *J Periodontol* **78**: 1241–1248.
- Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H, Nakamura K (2016). Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women. *J Clin Periodontol* **43**: 720–726.
- Yoshihara A, Sugita N, Iwasaki M, *et al* (2017). Relationship between renal function and periodontal disease in community-dwelling elderly women with different genotypes. *J Clin Periodontol* **44**: 484–489.
- Yuan Q, Wang J, Peng Z, *et al* (2019). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and incident end-stage renal disease in Chinese patients with chronic kidney disease: Results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *J Transl Med* **17**.
- Yue H, Xu X, Liu Q, Li X, Xiao Y, Hu B (2020). Effects of non-surgical periodontal therapy on systemic inflammation and metabolic markers in patients undergoing haemodialysis and / or peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis: 1–9.
- Zhang J, Jiang H, Sun M, Chen J (2017). Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Nephrol* **18**: 269.
- Zhao D, Khawaja AT, Jin L, Li K-Y, Tonetti M, Pelekos G (2018). The directional and non-directional associations of periodontitis with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Periodontol Res* **53**: 682–704.
- Ziebolz D, Jäger GC, Hornecker E, Mausberg RF (2007). Periodontal Findings and Blood Analysis of Blood Donors: A Pilot Study. *J Contemp Dent Pract* **8**: 43–50.
- Ziukaite L, Slot DE, Van der Weijden FA (2018). Prevalence of diabetes mellitus in people clinically diagnosed with periodontitis: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *J Clin Periodontol* **45**: 650–662.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos envolvendo DP têm sido direcionados para uma abordagem sistêmica do indivíduo, na perspectiva que a saúde bucal está diretamente relacionada à 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 um fator relevante e necessário para a aquisição de saúde.

O capítulo I desta tese apresenta um estudo transversal que investigou a relação entre a condição periodontal e a hiperglicemia em pacientes transplantados renais (KTx). Foi observado que pacientes KTx com periodontite tiveram maior probabilidade de apresentar hiperglicemia a partir do ponto de corte de glicemia em jejum de 120 mg/dL, mesmo após ajustamentos. Além disso, a análise do modelo de caminho mostrou que a gravidade da periodontite, bem como a presença de doenças cardiovasculares, teve efeito no aumento dos níveis de glicemia em jejum em pacientes submetidos ao KTx.

O capítulo II apresenta um estudo de intervenção que teve como objetivo investigar o efeito da terapia periodontal não cirúrgica (TPNC) sobre os níveis séricos de leucócitos, glicemia em jejum, hemoglobina, hematócrito, creatinina e ácido úrico em pacientes KTx. Foi observado que a redução no percentual de sítios com NIC  $\geq 3$  mm e de sítios com sangramento gengival após a TPNC está correlacionada a diminuição da contagem de leucócitos, assim como a redução no percentual de sítios com NIC  $\geq 3$  mm está correlacionada com a redução no nível sérico de ácido úrico.

Nossos achados sugerem que a periodontite seja um pequeno componente associado à hiperglicemia em pacientes KTx, e que o controle da inflamação periodontal pode gerar um efeito benéfico na saúde sistêmica em pacientes receptores de transplante renal. Estes resultados reforçam a importância da inclusão da assistência odontológica no acompanhamento destes pacientes para a manutenção da saúde periodontal e sistêmica.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. P. C. P. S. C et al. Is there an association between periodontitis and atherosclerosis in adults? A systematic review. **Current vascular pharmacology**, v. 16, n. 6, p. 569-582, 2018.

ARMITAGE, G. C. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. **Periodontology** 2000, v. 34, n. 1, p. 9-21, 2004.

ARTESE, H.P et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. **Braz Oral Res**, 24(4):449-54, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XXV, n. 4, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2015-2022). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XXIX, n. 4, 2022.

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.

BENRACHADI, L. et al. The impact of periodontal therapy on the diabetes control: A systematic review. **Presse medicale**, v. 48, n. 1 Pt 1, p. 4-18, 2019.

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

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.

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.

CHUNG, Y. H. et al. Association between dental scaling and reduced risk of end-stage renal disease: A nationwide matched cohort study. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 17, p. 8910, 2021.

COLLINSON, A. et al. Managing serum phosphate in haemodialysis patients: time for an innovative approach? **Eur J Clin Nutr.**; 68:392-396, 2014.

DELBOVE, T. et al. Effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate, reduction of inflammatory markers and mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review. **PLoS One**, v. 16, n. 1, p. e0245619, 2021.

FANG, F. et al. The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. **J Clin Periodontol**, 42(6): 537-546, 2015.

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.

HEITZ-MAYFIELD, L. J.; LANG, N. P. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. **Periodontology 2000**, 62 (1): 218–231. 2013.

HERNANDEZ, M. et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. **Journal of dental research**, v. 90, n. 10, p. 1164-1170, 2011.

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.

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.

ITO, T. et al. Relationship between antimicrobial protein levels in whole saliva and periodontitis. **Journal of Periodontology.**, v. 79, 316-322, 2008.

JAGASIA, M. H., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease:I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.21, n.3, p.389-401, 2015.



KALANTAR-ZADEH, K. et al. Chronic kidney disease. **The lancet**, v. 398, n. 10302, p. 786-802, 2021.

KAPELLAS, K. et al. Periodontal and chronic kidney disease association: A systematic review and meta-analysis. **Nephrology**, v. 24, n. 2, p. 202-212, 2019.

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.

KORTE, D. L.; KINNEY, J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. **Periodontology** 2000, v. 70, p. 26–37, 2016.

LEIRA, Y. et al. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Epidemiol.**;32(1):43-53. 2017.

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

LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in man. **Journal of periodontology**, v. 36, n. 3, p. 177-187, 1965.

MARTIN-CABEZAS, R. et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. **American heart journal**, v. 180, p. 98-112, 2016.

MIN, H. J. et al. The effect of periodontitis on recipient outcomes after kidney transplantation. **Kidney Research and Clinical Practice**, v. 41, n. 1, p. 114, 2022.

NASCIMENTO, G. G. et al. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. **Acta diabetologica**, v. 55, n. 7, p. 653-667, 2018.

NORDIO, M. et al. Survival in patients treated by long-term dialysis compared with the general population. **American Journal of Kidney Disease**, 59: 819–28; 2012.

NUNES-DOS-SANTOS, D. L. et al. Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review. **Oral Diseases**, v. 26, n. 1, p. 22-34, 2020.

OBRADOR, G. T.; PEREIRA, B. J. G. Systemic complications of chronic kidney disease. **Postgraduate Medicine**, 111(2), 115–122, 2002.

OFFENBACHER, S. et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis-associated pregnancy complications. **Annals of periodontology**, v. 3, n. 1, p. 233-250, 1998.

OFFENBACHER, S. Periodontal Diseases: Pathogenesis. **Annals of Periodontology**, v. 1, n. 1, p. 821-878, 1996.

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.

PALMER, S. C. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **J Am Med Assoc.**; 305:1119-1127, 2011.

PATEL, S. et al. Changes in bone mineral parameters, vitamin D metabolites, and PTH measurements with varying chronic kidney disease stages. **J Bone Min Metab.**; 29:71-79, 2011.

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.

PROCTOR, R. et al. Oral and dental aspects of chronic renal failure. **Journal of Dental Research**, v. 84, n. 3, 199-208, 2009.

ROCHA, L. C. B. et al. A Cross-Sectional Study of the Association Between Chronic Oral Disease Burden and Serum Biomarkers in Kidney Transplant Recipients. **Progress in Transplantation**, v. 32, n. 1, p. 49-54, 2022.

RODRIGUES, V. P. et al. Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients. **Archives of oral biology**, v. 62, p. 58-63, 2016.

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.

SALDANHA, F. B. N. et al. Brazilian Dialysis Survey 2021. **Braz. J. Nephrol.**, v. 00, n. 00, p. 00-00, Nov. 2022.

SARNAK, M. J. et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. **Circulation** 108, 2154-2169, 2003.

SHAQMAN, M., *et al.* Periodontitis and Inflammatory Markers in Transplant Recipients. **J Periodontol**, v.81, n.5, p. 666-672, 2010.

SILVA, N. et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. **Journal of Applied Oral Science**, v. 23, n. 3, p. 329-355, 2015.

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.

SPIELMANN N.; WONG DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. **Oral Diseases**, 17: 345–354, 2011.

TANGPRICHA V, WASSE H. Vitamin D therapy in kidney disease: more vitamin D is necessary. **Am J Kidney Dis.**; 64: A1-A26, 2014.

TASDEMIR, Z. et al. The effect of periodontal disease treatment in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. **International Urology and Nephrology**, v. 50, p. 1519-1528, 2018.

THOMÉ, F. S. et al. Inquérito brasileiro de diálise cônica 2017. **Braz. J. Nephrol.**; 41(2):208-214, 2019.

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.

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

WEBSTER, A.C; NAGLER, E. V.; MORTON, R. L.; MASSON, P. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, 2017.

WYNIMKO, M. et al. Influence of chronic periodontitis on the long-term mortality and cardiovascular events in kidney transplant recipients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1968, 2020.

XI, W. et al. Oral health status of patients undergoing hemodialysis: a Meta-analysis. **Revista de Estomatologia da China Ocidental**, Vol. 35 (2): 155-161, 2017.

YANG, S. et al. Association between periodontitis and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. **BMC cardiovascular disorders**, v. 18, n. 1, p. 141, 2018.

YAZDI, F. K. et al. Effect of nonsurgical periodontal treatment on C-reactive protein levels in maintenance hemodialysis patients. **Renal failure**, v. 35, n. 5, p. 711-717, 2013.

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

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

ZIMMERMAN, D. L. et al. Dialysate calcium concentration and mineral metabolism in long and long-frequent hemodialysis: a systematic review and meta-analysis for a Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guideline. **Am J Kidney Dis.**; 62:97-111, 2013.

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada **“RELAÇÃO ENTRE CONDIÇÃO PERIODONTAL, MARCADORES DO METABOLISMO GLICÊMICO E PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS”**. Essa pesquisa será realizada em duas etapas. Primeiramente será lido este 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 durante sua avaliação de rotina pós-transplante. 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 fazer exame clínico com o intuito de 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 instrumento que possui uma “régua” na sua extremidade e permite avaliarmos se você possui bolsa, sangramento ou perda de tecidos periodontais. Após essa avaliação, caso você tenha cálculo ou tártaro será realizada raspagem com curetas Gracey, ou seja, uma “limpeza” ou remoção do tártaro com um instrumento metálico. 90 dias após a realização da raspagem você será convidado a um novo exame para coletarmos novamente seus exames laboratoriais, e avaliarmos se sua condição periodontal melhorou. 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 e antes do atendimento será requerido parecer médico sobre a sua condição sistêmica. No dia do atendimento odontológico será realizada a 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 a 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 pela pesquisadora assistente Samira Vasconcelos Gomes e pelo pesquisador responsável Vandilson Pereira Rodrigues (98 981415836).

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Assinatura do participante da pesquisa: \_\_\_\_\_.

Assinatura do Pesquisador Assistente: \_\_\_\_\_.

Assinatura do Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_.

## APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA

DATA DA AVALIAÇÃO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### 1. Identificação do Participante:

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: ( )F ( )M

Idade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Renda bruta: \_\_\_\_\_

Município que reside: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Já Fumou: \_\_\_\_\_ Durante quantos anos: \_\_\_\_\_ Ano que parou: \_\_\_\_\_

Já usou bebidas alcoólicas: \_\_\_\_\_ Durante quantos anos: \_\_\_\_\_ Ano que parou: \_\_\_\_\_

### 2. Considerações Sistêmicas:

Doença de Base: \_\_\_\_\_

Problema cardíaco: ( )SIM ( )NÃO ( )NÃO SEI Qual: \_\_\_\_\_

Hipertensão: ( )SIM ( )NÃO ( )NÃO SEI PA: \_\_\_\_\_

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 (posologia):

---



---



---

### 3. Considerações Odontológicas:

Última visita ao dentista: \_\_\_\_\_ Procedimento: executado \_\_\_\_\_

Visita regularmente o dentista? ( )SIM ( )NÃO Frequência: \_\_\_\_\_

Quantas vezes escova os dentes por dia? \_\_\_\_\_

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

Higiene bucal? ( ) Bom ( ) Moderado ( ) Ruim

Uso de prótese dentária: ( )SIM ( )NÃO

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

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

Alteração em tecido mole: : ( ) SIM ( ) NÃO

Se sim, qual: \_\_\_\_\_ Em que região: \_\_\_\_\_

4. Níveis Séricos (no máximo 7 dias antes/após):

<b>Data</b>					
Cálcio (mg/dL)					
Fósforo (mg/dL)					
Sódio (mmol/L)					
Potássio (mmol/L)					
Hemoglobina (g/dL)					
Hematócrito (%)					
Leucócitos (1000/mm <sup>3</sup> )					
Plaquetas (1000/mm <sup>3</sup> )					
Glicemia em jejum (mg/dL)					
Triglicerídeos (mg/dL)					
Colesterol total (mg/dL)					
Colesterol HDL (mg/dL)					
Colesterol LDL (mg/dL)					
AST (U/L)					
ALT (U/L)					
Creatinina (mg/dL)					
Uréia (mg/dL)					
Ácido úrico (mg/dL)					
Tacrolimo (ng/mL)					





8. Períograma - Baseline

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Doente	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Função																
Meds.																
Síbio	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D
Sangr.																
PS																
NG																
NLC																
Síbio	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D
Sangr.																
PS																
NG																
NLC																
Doente	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Função																
Meds.																
Síbio	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D
Sangr.																
PS																
NG																
NLC																
Síbio	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D
Sangr.																
PS																
NG																
NLC																

PERIOGRAMA

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Nome do paciente: \_\_\_\_\_ OBS: Para NG, colocar valor positivo (excesso) e negativo (crescimento genivral).

9. Índice de Sangramento à Sondagem - Baseline: \_\_\_\_\_

10. Periograma – 90 dias após TPNC

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Diante	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Função																
Meds.																
Síbio	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D
Sangr.																
PS																
NG																
NLC																
Síbio	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D	P	M	D
Sangr.																
PS																
NG																
NLC																
Diante	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Função																
Meds.																
Síbio	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D	V	M	D
Sangr.																
PS																
NG																
NLC																
Síbio	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D	L	M	D
Sangr.																
PS																
NG																
NLC																

PERIOGRAMA

OBS: Para NG, colocar valor positivo (excesso) e negativo (crescimento genital).

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

11. Índice de Sangramento à Sondagem – 90 dias após TPNC: \_\_\_\_\_


## APÊNDICE C – PRODUÇÕES ASSOCIADAS

O desenvolvimento desta pesquisa, resultou na publicação de uma revisão sistemática, em 2020, que apontou a existência de uma associação entre a condição periodontal e a piora da função do enxerto e da saúde sistêmica entre os receptores de transplante renal.

REVIEW ARTICLE

WILEY **ORAL DISEASES**

### Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review

Danila L. Nunes-dos-Santos<sup>1</sup>  | Samira V. Gomes<sup>1</sup> | Vandilson P. Rodrigues<sup>1,2</sup> | Antonio L. A. Pereira<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Dentistry Graduate Program, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

<sup>2</sup>Department of Morphology, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

<sup>3</sup>Department of Dentistry II, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

#### Correspondence

Danila L. Nunes-dos-Santos, Dentistry Graduate Program, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.  
Email: danila.lorena@yahoo.com.br

#### Abstract

**Objective:** The aim of this systematic review was to identify clinical outcomes following kidney transplantation associated with periodontal status.

**Material and methods:** A systematic review was conducted and included cross-sectional, case-control, or cohort studies published until August 2018 from PubMed/MEDLINE, Scopus, Science Direct, and CENTRAL. The research was carried out using the following descriptors: "kidney transplantation," "chronic renal failure," "periodontal diseases," "periodontitis," "chronic periodontitis," "gingival hyperplasia," and "gingivitis." The outcomes comprised the clinical transplantation variables. Two independent reviewers extracted the data and assessed the quality of the studies using Newcastle–Ottawa scale.

**Results:** The electronic search revealed 1,063 potentially relevant studies. We selected 114 articles for reading the full text. Therefore, six studies met the inclusion criteria: one case-control, three cross-sectional, and two cohort studies. All studies showed low risk of bias. The findings suggest that the periodontal status may be associated with the largest left ventricular mass, greater carotid thickness, graft rejection, lower graft survival, and a higher mortality rate within 60 months among kidney transplant recipients.

**Conclusion:** The findings of this systematic review indicate that there is an association between periodontal status and worsening of graft function and systemic health among kidney transplant recipients.

#### KEYWORDS

chronic renal failure, kidney transplantation, periodontal diseases, review


NUNES-DOS-SANTOS, Danila L. et al. Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review. **Oral Diseases**, v. 26, n. 1, p. 22-34, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13040>. Acesso em: 16 maio 2023.



Outro produto desta pesquisa foi a publicação, em 2022, de um estudo transversal que teve como objetivo investigar a associação entre carga de doença bucal crônica, uma variável construída a partir da presença de periodontite moderada e cárie dentária, biomarcadores séricos e comorbidades em receptores de transplante renal, no qual observamos associação desta variável com os níveis de ácido úrico e creatinina.

Quantitative Research

PROGRESS in  
TRANSPLANTATION

## A Cross-Sectional Study of the Association Between Chronic Oral Disease Burden and Serum Biomarkers in Kidney Transplant Recipients

Progress in Transplantation  
2022, Vol. 32(1) 49-54  
© 2021, NATCO. All rights reserved.  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/15269248211064889  
journals.sagepub.com/home/pit  


Layna Cristine Brito Rocha, DDS<sup>1</sup>, Danila Lorena Nunes-dos-Santos, DDS, PhD<sup>1,2</sup>, Elisa Miranda Costa, DDS, MSc<sup>2</sup> , Samira Vasconcelos Gomes, DDS, MSc<sup>2</sup>, Vandilson Pinheiro Rodrigues, DDS, PhD<sup>2</sup> , and Antonio Luiz Amaral Pereira, DDS, PhD<sup>2</sup>

### Abstract

**Introduction:** Poor oral health can negatively affect general health and quality of life of kidney transplant recipients. The study aimed to investigate the association between chronic oral disease burden, serum biomarkers, and comorbidities in kidney transplant recipients. **Design:** A cross-sectional comparative study was conducted with 44 patients after kidney transplant. The burden of chronic oral disease was composed of the following observable variables: moderate periodontitis and presence of dental caries. Serum biomarkers and comorbidities data were collected. The chi-square or Fisher's exact tests for categorical variables and Student's t-test or Mann-Whitney test for continuous variables were used. Robust Poisson regression was used to model the association. **Results:** Higher levels of mean uric acid ( $P = .01$ ) and creatinine ( $P = .03$ ) were observed in the group of patients with oral disease burden, while the highest level of high-density lipoprotein was observed in the group without oral disease. Higher values of uric acid were associated with the occurrence of chronic oral disease burden (Adjusted PR = 1.24, 95% CI: 1.03-1.48,  $P = .019$ ). There was no statistical difference between the groups with and without oral disease burden in comorbidities present. **Conclusion:** The findings suggest that chronic oral diseases burden can be associated with uric acid and creatinine levels in kidney transplant recipients.

### Keywords

kidney transplantation, oral health, periodontitis, dental caries, biomarkers

ROCHA, Layna Cristine Brito et al. A Cross-Sectional Study of the Association Between Chronic Oral Disease Burden and Serum Biomarkers in Kidney Transplant Recipients. *Progress in Transplantation*, v. 32, n. 1, p. 49-54, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/15269248211064889>. Acesso em: 16 maio 2023.

O desenvolvimento desta pesquisa também gerou a publicação de um livro em formato digital, intitulado “Assistência odontológica para pacientes com doenças crônicas não transmissíveis: resistência à insulina, diabetes e doença renal crônica”, pela Editora da Universidade Federal do Maranhão (EDUFMA), em 2023. Este livro teve como objetivo apresentar uma síntese atualizada das principais características sistêmicas e dos cuidados odontológicos relacionados às pessoas com Diabetes Mellitus e/ou Doença Renal Crônica.



OLIVEIRA, Ana Emilia Figueiredo de et al. (orgs). **Assistência odontológica para pacientes com doenças crônicas não transmissíveis: resistência à insulina, diabetes e doença renal crônica.** São Luís: EDUFMA, 2023. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/27368>. Acesso em: 16 maio 2023.

## 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/Hematórito, 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](http://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](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](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](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](mailto: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](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](http://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://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](http://www.wileyauthors.com/videoabstracts) and purchase on 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](mailto: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](http://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](#).