

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL MESTRADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA/
PERIODONTIA

Jasper da Silva Schütz

Dissertação

**Doença periodontal como possível preditor da condição renal em pacientes
pré-dialíticos: um estudo transversal**

Porto Alegre, dezembro de 2016

Jasper da Silva Schütz

**DOENÇA PERIODONTAL COMO POSSÍVEL PREDITOR DA
CONDIÇÃO RENAL EM PACIENTES PRÉ-DIALÍTICOS: UM ESTUDO
TRANSVERSAL**

Linha de pesquisa

Epidemiologia, etiopatogenia e repercussão das doenças da cavidade bucal e estruturas
anexas.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Odontologia, nível Mestrado, da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como
pré-requisito final para a obtenção do título de Mestre
em Odontologia, Clínica Odontológica, ênfase em
Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Fiorini

Porto Alegre, dezembro de 2016

RESUMO

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da doença periodontal sobre a função renal em pacientes pré-dialíticos nos estágios 3, 4 e 5 da doença renal crônica (DRC).

Metodologia: Dados demográficos, socioeconômicos e de história médica de 139 pacientes do Serviço Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foram obtidos por meio de entrevista e análise de prontuário. Exames clínicos periodontais completos foram realizados por examinadores treinados e calibrados. Foram realizadas associações entre a condição periodontal e os diferentes estágios da DRC e com a taxa de filtração glomerular (TFG).

Resultados: Ter periodontite grave aumentou em, aproximadamente, 2,8 e 3,4 vezes a chance de estar nos estágios 4 e 5 da DRC quando comparado a estar no estágio 3 (referência), respectivamente ($p < 0,05$). Além disso, ter dois ou mais dentes com perda de inserção maior ou igual a 6mm aumentou em 3,9 vezes a chance de estar no estágio 5 da DRC ($p < 0,05$). Com relação à TFG, tanto o fato de ter periodontite grave quanto o de apresentar dois ou mais dentes com perda de inserção maior ou igual a 6mm estiveram significativamente associados a uma menor taxa de filtração glomerular ($p = 0,02$ e $p = 0,01$, respectivamente).

Conclusão: A doença periodontal aumenta a chance de piores desfechos renais em pacientes com DRC pré-dialíticos, mesmo quando ajustado para importantes confundidores.

Palavras-chave: Periodontite, Insuficiência Renal Crônica, Taxa de Filtração Glomerular, Estudos Transversais.

ABSTRACT

Aims: The aim of the present study was to evaluate the impact of periodontal disease on renal function in pre-dialytic patients in stages 3, 4 and 5 of chronic kidney disease (CKD).

Materials and Methods: Demographic, socioeconomic and medical history data of 139 patients from the Nephrology Service at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) were obtained through interview and clinical records. Complete periodontal clinical examinations were performed by trained and calibrated examiners. Associations between the periodontal condition and different stages of CKD, as well as with the glomerular filtration rate (GFR) were evaluated.

Results: Severe periodontitis increased by 2.8 and 3.4 times the chance of being in stages 4 and 5 of CKD when compared to the reference (stage 3), respectively ($p < 0.05$). In addition, having two or more teeth with clinical attachment loss ≥ 6 mm increased by 3.9 times the probability of being in stage 5 of the CKD ($p < 0.05$). Regarding GFR, severe periodontitis and having two or more teeth with clinical attachment loss ≥ 6 mm were significantly associated with a lower glomerular filtration rate ($p = 0.02$ and $p = 0.01$, respectively).

Conclusion: Periodontal disease increases the chance of worse renal outcomes in patients with pre-dialytic CKD, even when adjusted for major confounders.

Keywords: Periodontitis, Chronic Renal Insufficiency, Glomerular Filtration Rate, Cross-Sectional Studies.

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação de mestrado é parte de um estudo maior que avaliou diferentes aspectos envolvidos na relação da doença periodontal com a doença renal crônica, intitulado “Associação entre doença periodontal e doença renal crônica”. Esse estudo maior envolve a avaliação de parâmetros clínicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica pré-dialíticos, em acompanhamento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A presente dissertação apresenta dados clínicos periodontais e de função renal de 139 pacientes nos estágios 3, 4 e 5 da doença renal crônica, avaliando o impacto da doença periodontal sobre a função renal desses pacientes.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
REVISÃO DE LITERATURA	8
FISIOLOGIA DO RIM.....	8
PREVALÊNCIA E IMPACTO DA DRC	8
DIFERENTES ESTÁGIOS DA DRC	9
DOENÇA PERIODONTAL.....	10
PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA PARA A ASSOCIAÇÃO ENTRE DRC E DOENÇA PERIODONTAL.....	10
ASSOCIAÇÃO ENTRE DRC E DOENÇA PERIODONTAL.....	11
JUSTIFICATIVA	18
OBJETIVO	19
HIPÓTESE	20
METODOLOGIA	21
DESENHO EXPERIMENTAL.....	21
SELEÇÃO DA AMOSTRA	21
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:.....	21
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	21
TAMANHO DA AMOSTRA.....	22
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	22
ENTREVISTA.....	23
EXAME PERIODONTAL.....	23
EXAMES LABORATORIAIS E BIOMARCADORES	24
ANÁLISE DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS.....	24
ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	26
FINANCIAMENTO	26
RESULTADOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO	30
APÊNDICE 1	31
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	31
APÊNDICE 2	33
QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO.....	33
APÊNDICE 3	38
FICHA CLÍNICA PERIODONTAL	38
ANEXO 1	40
CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.....	40
REFERÊNCIAS	42

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) compreende um conjunto de diversas patologias renais, incluindo desde pacientes com disfunção renal leve, em diálise e transplantados renais (1). É considerada um importante problema de saúde pública, devido ao elevado percentual de mortalidade associado a ela, além de várias outras comorbidades, incluindo diabetes e doença cardiovascular (2). Segundo o relatório da conferência KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (3), a DRC pode ser definida como uma anormalidade na função ou estrutura renal, presente por pelo menos 3 meses, com implicações para a saúde do indivíduo. É classificada com base na taxa de filtração glomerular (TFG <90 mL/min/1,73m²) e albuminúria (>30 mg/g). Estima-se que a prevalência de DRC nos Estados Unidos seja de aproximadamente 13% (4), enquanto no Brasil estudos epidemiológicos abordando a prevalência de DRC ainda são escassos (5). Além de todo sofrimento causado aos pacientes e familiares, estima-se que o custo associado ao tratamento da DRC seja de, aproximadamente, 42 bilhões de dólares apenas nos Estados Unidos (6), o que representa uma parcela importante do gasto com saúde dos americanos.

Os fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento da DRC são diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, sexo masculino, raça negra, idade, tabagismo e presença de insuficiência renal crônica (IRC) terminal na família. Além disso, praticamente todos os fatores de risco cardiovasculares, especialmente dislipidemia, obesidade, disfunção endotelial e estado inflamatório crônico também estão associados à DRC (2). Neste contexto, a doença periodontal, uma doença infecto-inflamatória que acomete os tecidos de proteção e sustentação dos dentes e tem o potencial de levar a uma inflamação sistêmica de baixa intensidade de forma crônica (7), tem sido recentemente associada à DRC (8-10). Essa inflamação sistêmica está associada a diversas outras doenças como diabetes e aterosclerose, as quais, por sua vez, também estão associadas à DRC (11).

Embora a maior parte dos estudos epidemiológicos relacionando a doença periodontal à DRC demonstre uma associação independente entre as duas doenças (8, 12, 13), com maiores níveis de marcadores inflamatórios em pacientes que possuem as duas condições (10, 14, 15); os estudos clínicos que tratam a inflamação gengival em pacientes nefropatas ainda são escassos, com amostras pequenas e tempo de acompanhamento curto (16-18). De um modo geral, eles têm apontado na direção de que o tratamento periodontal retarda a redução da TFG quando comparado a pacientes sem tratamento (16), diminuindo a resposta inflamatória sistêmica em pacientes nefropatas (17).

Embora exista uma plausibilidade biológica para a associação entre a doença periodontal, DRC e outras comorbidades associadas (diabetes e aterosclerose), poucos estudos avaliaram o efeito da infecção periodontal sobre diferentes níveis de DRC já estabelecida. Assim sendo, estudos clínicos elucidando o impacto da doença periodontal em indivíduos com DRC em estágios pré-diálise são necessários para o estabelecimento de medidas preventivas e terapêuticas baseadas em evidência científica.

REVISÃO DE LITERATURA

Fisiologia do Rim

Os rins são órgãos excretadores que regulam a homeostase do corpo humano. Dentre suas funções estão: regular o equilíbrio de água e eletrólitos, regular a pressão arterial, excretar subprodutos do metabolismo e substâncias químicas, regular o equilíbrio ácido-base, além de secretar, metabolizar e excretar hormônios.

A unidade funcional do rim é o néfron. Estima-se que cada rim possua um milhão de néfrons. Cada néfron é composto por um conjunto de capilares glomerulares – chamado glomérulo – onde grandes quantidades de líquidos são filtrados do sangue; e um túbulo, no qual esse líquido filtrado é transformado em urina. A taxa de filtração glomerular (TFG), que corresponde à soma da taxa de filtração de todos os néfrons funcionantes, varia com a idade, sexo e massa muscular, sendo largamente utilizada para avaliação da função renal (3). A TFG é considerada normal quando ≥ 90 ml/min/1,73m².

Na DRC ocorre uma perda progressiva e irreversível dos néfrons funcionais, levando a um declínio das funções excretora, endócrina e metabólica dos rins. Entretanto, não há uma relação direta entre perda de massa renal – redução número de néfrons funcionais – e perda da função renal (redução da TFG), pois o rim se adapta a essa situação através de uma hipertrofia e vasodilatação dos néfrons remanescentes mantendo, inicialmente, a TFG estável. Porém, com a hiperatividade compensatória desses néfrons, eles acabam sobrecarregados e perdem sua função, levando a um círculo vicioso da DRC. Com a redução progressiva da função renal, ocorrerá a falência funcional renal, sendo necessária a terapia renal substitutiva – diálise ou transplante renal.

Prevalência e Impacto da DRC

A prevalência de DRC está aumentando globalmente, em parte, devido à epidemia internacional de obesidade e diabetes mellitus. Aproximadamente 10% a 15% da população americana é afetada pela DRC (19). Além de um aumento da prevalência, a DRC está associada à qualidade de vida marcadamente prejudicada e a altos índices de morbidade e mortalidade (20, 21).

Determinar o impacto econômico da DRC é um desafio em vários níveis. Dentre os problemas, incluem-se a considerável parcela da população não diagnosticada e a falta de

dados padronizados e precisos na maior parte dos planos de saúde e governos. Além disso, a DRC está fortemente associada a outras complicações como doenças cardiovasculares, diabetes e acidente vascular cerebral, o que complica ainda mais a determinação precisa dos custos associados ao seu tratamento. Entretanto, sabe-se que, somente nos Estados Unidos, no ano de 2009, os custos associados ao tratamento de pacientes com insuficiência renal em estágio final ultrapassava os 42 bilhões de dólares (6).

Diferentes Estágios da DRC

No ano de 2002, a *National Kidney Foundation* norte-americana, através de seu documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (3), propôs uma nova definição de DRC baseada na presença de lesão no parênquima renal e/ou pela diminuição da função renal – TFG <90ml/min/1,73m² – por um período igual ou superior a três meses. Com essa proposta, foi estabelecido o estadiamento do DRC:

Quadro1. Categorias de Taxa de Filtração Glomerular (TFG) na DRC:

Estágio	Descrição	TFG
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥ 90
2	Lesão renal com TFG levemente diminuída	60 – 89
3	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	30 – 59
4	Lesão renal com TFG severamente diminuída	15 – 29
5	Falência Funcional Renal	< 15

TFG: Taxa de filtração glomerular (expressa em ml/min/1,73m²).

Com a redução progressiva da função renal – redução da TFG – o rim vai perdendo gradativamente sua capacidade regulatória (manutenção da homeostase), excretora e endócrina. Quando a TFG atinge níveis muito baixos (< 15 ml/min/1,73m²) estabelece-se a falência funcional renal, sendo necessária diálise ou transplante renal.

Mais recentemente, o relatório da conferência *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*(22)incluiu a albuminúria (> 30 mg/g) – eliminação urinária da albumina, que é um marcador de lesão renal – como outro fator a ser considerado no diagnóstico de DRC. Indivíduos com função renal normal excretam pequena quantidade de proteínas na urina diariamente. A excreção aumentada de proteínas na urina, todavia, denota presença de doença renal, uma vez que as proteínas passam pelo néfron sem serem filtradas, saindo para a urina, diferentemente do que ocorreria frente à função renal normal (2). Entretanto,

a TFG ainda é a melhor medida do funcionamento renal em indivíduos saudáveis ou em pacientes com DRC (2, 23).

Doença Periodontal

As doenças periodontais são desordens inflamatórias que afetam os tecidos de proteção e sustentação dos dentes. Incluem uma vasta gama de doenças, sendo que as formas mais comuns e prevalentes são a gengivite e a periodontite. A gengivite, considerada a forma mais leve da doença periodontal, não afeta as estruturas de suporte dos dentes e é reversível, sendo extremamente prevalente na população mundial. A periodontite resulta na perda de tecido conjuntivo e de suporte ósseo, e é uma das principais causas da perda de dentes em adultos. As doenças periodontais são causadas por microrganismos patogênicos orais, sendo que uma variedade de fatores sociais, comportamentais e genéticos influenciam o estabelecimento e progressão da doença (24). Embora as bactérias sejam necessárias para o início da doença, a resposta inflamatória do hospedeiro determina a extensão e severidade da destruição tecidual (25).

Os pacientes afetados pela doença periodontal destrutiva têm demonstrado níveis locais elevados de numerosas citocinas associadas com degradação de tecido conjuntivo e reabsorção óssea, incluindo a IL-1 β , IL-6 e TNF- α (7, 26). Em contraste, o tratamento periodontal está associado à diminuição dos níveis dessas citocinas locais (27). Uma inflamação sistêmica de baixa intensidade originada a partir da doença periodontal tem sido proposta como uma possível explicação para a ligação entre doenças periodontais e vários outros distúrbios/doenças sistêmicos (28). Corroborando esta hipótese, estudos têm observado que pacientes com periodontite possuem níveis séricos aumentados de numerosos marcadores inflamatórios incluindo Proteína C-reativa, IL-1 β , IL-6 e TNF- α , o que sugere um estado pró-inflamatório sistêmico (7, 29).

Plausibilidade Biológica para a Associação entre Doença Periodontal e DRC

A literatura demonstra que a doença periodontal e a DRC compartilham de vários fatores de risco em comum, incluindo a idade, o tabagismo, e diabetes. Existe também uma associação entre ambas doenças e as doenças coronarianas (30-35). Tem sido sugerido que diferentes formas de inflamação crônica e aguda podem estimular uma resposta inflamatória nos rins, levando à DRC (36-39). Os mecanismos pelos quais a inflamação produz deterioração da função renal ainda não estão totalmente elucidados, entretanto ela

tem sido associada ao aumento de níveis séricos de Proteína C-reativa, de algumas citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e o TNF- α) e dos receptores solúveis para estas citocinas (40, 41). Postula-se resumidamente a seguinte sequência de eventos (35, 42):

- 1) A lesão glomerular persistente produz hipertensão capilar, aumento da filtração glomerular e passagem de proteínas para o fluido tubular;
- 2) A proteinúria de origem glomerular aumenta a produção de angiotensina II e promove liberação de mediadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas), que induzem o acúmulo de células mononucleares no interstício renal;
- 3) O recrutamento inicial de neutrófilos é substituído por macrófagos e linfócitos T, que desencadeiam resposta imune, produzindo nefrite intersticial;
- 4) As células tubulares respondem a este processo inflamatório por meio de lesão da membrana basal e pela transição epitélio-mesenquimal se transformando em fibroblastos intersticiais;
- 5) Os fibroblastos formados produzem colágeno, que, por sua vez, lesa os vasos e os túbulos renais, eventualmente determinando a formação de uma cicatriz acelular.

Além disso, também se especula que microrganismos periodontais possam, direta ou indiretamente, induzir uma resposta sistêmica. Sabe-se que cavidade oral é colonizada por mais de 700 espécies bacterianas e que bacteremias oriundas da cavidade oral podem ocorrer durante a mastigação e escovação (43). Há fortes evidências sugerindo que o sulco gengival é a principal fonte e porta de entrada para a corrente sanguínea das espécies bacterianas orais detectadas no sangue (44). A doença periodontal, por ser uma doença crônica inflamatória relacionada à bacteremia, inflamação e resposta imune, induz o aumento de diversos mediadores inflamatórios, incluindo Proteína C-reativa, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, os quais também estão associados com um maior risco não só de DRC, como também de aterosclerose (45).

Associação entre Doença Periodontal e DRC

Os estudos sobre a possível relação entre a doença periodontal e a doença renal crônica começaram a ganhar mais ênfase nos últimos dez anos. A maioria dos estudos de associação utilizou amostras parciais de grandes levantamentos populacionais como, por exemplo, o NHANES III. Esses estudos indicam uma associação entre doença periodontal e DRC, com os indivíduos com periodontite tendo maiores chances de apresentar DRC (8, 9, 46). Além disso, estudos com amostras menores apontam no sentido de que indivíduos com doença renal crônica e maiores níveis de infecção periodontal têm maiores chances de

piora da função renal ao longo do tempo (12) e maior prevalência de doença periodontal quando comparados a indivíduos saudáveis (47). O Quadro 2 faz um resumo dos principais estudos observacionais que avaliaram a questão:

Quadro 2. Principais estudos observacionais avaliando a relação entre DRC e Doença Periodontal.

Autor/Ano /País	Amostra	Delimitação/Prot ocolo de Exame Periodontal	Principais Resultados	Ajustes
Kshirsagar <i>et al.</i> , 2005 (EUA)(8).	5537 indivíduos; 45-64 anos; Amostra proveniente do ARIC – <i>Atherosclerosis Risk in Communities</i> – study; DRC: TFG<60mL/min/1.73 m ² (n=111); Doença Periodontal: Periodontite leve: ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com PI ≥ 4mm (n=2276); Periodontite grave: ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com PI ≥ 6mm e 1 sítio com PS ≥ 5mm (n=947); Saudável/gengivite: não se enquadra nas categorias acima (n=2314).	Transversal; Exame periodontal completo (6 sítios por dente).	Pacientes com periodontite leve tiveram OR=2,02 (IC:1,26-3,23) e OR=2,00 (IC:1,23-3,24) de apresentar TFG<60mL/min/1.73m ² , de acordo com o modelo de ajuste; Pacientes com periodontite grave tiveram OR=2,16(IC:1,21-3,84) e OR=2,14 (IC:1,19-3,85) de apresentar TFG<60mL/min/1.73m ² , de acordo com o modelo de ajuste.	Modelo 1: Univariado; Modelo 2: Idade, local do exame, raça, sexo; Modelo 3: Modelo 2 + DM, HAS, IMC, nível educacional, fumo, PCR.
Fisher <i>et al.</i> , 2008 (EUA)(9).	12947 indivíduos; >18 anos; Amostra proveniente do NHANES III; DRC: TFG <60mL/min/1.73 m ² e >15 mL/min/1.73 m ² (n=617); Doença Periodontal: 3 categorias: Sem periodontite (n=10066), Periodontite: ≥1 dente com PI ≥4mm e SS (n=1271); Edêntulo (n=1610).	Transversal; Exame periodontal parcial (2 sítios por dente de 2 quadrantes randomicamente escolhidos).	Edêntulos tiveram OR=1,85 (IC:1,34-2,56) de apresentar TFG<60mL/min/1.73m ² , de acordo com o modelo de ajuste; Pacientes com periodontite tiveram OR=1,60 (IC:1,16-2,21) de apresentar TFG<60mL/min/1.73m ² , de acordo com o modelo de ajuste.	Modelo 1: Idade, raça, sexo, nível socioeconômico, macroalbuminúria, HAS, colesterol total, HDL, hospitalizações e visita ao médico no último ano.

<p>Grubbs <i>et al.</i>, 2011 (EUA)(46).</p>	<p>6199 indivíduos; 21-75 anos; Amostra proveniente do NHANES 2001 a 2004; DRC: TFG <60mL/min/1.73 m² e >15mL/min/1.73 m²; ou razão albumina/creatinina ≥30mg/g (n=657); Doença Periodontal: Dicotômico: ausente/leve (n=619); Moderada/severa: ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com PI ≥ 4mm ou PS ≥ 5mm(n=1339).</p>	<p>Transversal; Exame periodontal parcial (3 sítios por dente, todos os dentes).</p>	<p>Pacientes com periodontite tiveram OR=1,51 (IC:1,13-2,02) de apresentar TFG<60mL/min/1.73m² ou razão albumina/creatinina ≥30mg/g, de acordo com o modelo de ajuste.</p>	<p>Idade, sexo, fumo, HAS, DM, raça, nível socioeconômico, nível educacional, uso serviços de saúde bucal.</p>
<p>Ioannidou <i>et al.</i>, 2011 (EUA)(10).</p>	<p>2303 indivíduos com DRC; Amostra proveniente do NHANES III (1988-1994); Avaliou o impacto da Doença Periodontal sobre os níveis séricos de PCR em pacientes com DRC; DRC: Valores combinados de TFG <60 mL/min/1.73m² e albuminúria ≥ 30mg/g; Doença Periodontal: ≥2 sítios interproximais com PI ≥4mm (não no mesmo dente) ou ≥ 2 sítios interproximais com PS ≥5mm (não no mesmo dente) (n=427); Também usou ponto de corte de 30% dos sítios com PS ≥5mm e PI ≥4mm para caracterizar periodontite generalizada.</p>	<p>Transversal; Exame periodontal parcial (2 sítios por dente de 2 quadrantes randomicamente escolhidos).</p>	<p>Indivíduos com ≥30% dos sítios com PS≥5mm e PI≥4mm apresentaram OR=2,03 (IC:1,21-3,66) para níveis séricos de PCR.</p>	<p>Idade, sexo, raça diabetes (controle e duração), IMC, fumo, medicação antihiperlipidêmica, antibióticos e antivirais, história de doença cardiovascular, educação e renda, TFG e albuminúria reduzidos.</p>

Iwasaki <i>et al.</i> , 2012 (Japão)(12).	317 indivíduos; 75 anos; TFG : <60mL/min/1.73m ² e >30mL/min/1.73m ² (n=45); Doença Periodontal: Índice <i>PISA - Periodontal inflamed surface area</i> ; Comparação entre maior quartil (n=79)x demais (n=238).	Observacional longitudinal (2 anos acompanhamento); Exame periodontal completo (6 sítios por dente).	P75 do índice PISA tiveram HR=2.24 (IC:1.05-4.79) de apresentar incidência de perda da função renal quando comparado aos demais quartis, de acordo com o modelo de ajuste.	Função renal, sexo, baixo nível socioeconômico e educacional, não uso de instrumento para limpeza interproximal, fumo, elevado consumo de álcool, proteinúria, hiperglicemia, HAS, obesidade, triglicerídeos elevados.
Brito <i>et al.</i> , 2012 (Brasil)(47).	198 indivíduos: 40 em diálise peritoneal (52±12 anos), 40 em hemodiálise (50±10 anos), 50 com DRC (54±11 anos) e 67 saudáveis (50±7 anos); ≥30 anos; DRC : TFG ≤30 mL/min/1.73 m ² ; Doença Periodontal: Grave: ≥4 sítios com PI ≥6mm; Generalizada: >30% sítios com PI ≥4mm.	Transversal; Exame periodontal completo (6 sítios por dente).	Indivíduos com DRC e em hemodiálise apresentaram, de maneira significativa, maior número de casos de doença periodontal grave, quando comparados aos saudáveis e em diálise peritoneal.	Sexo, raça, fumo.
Lee <i>et al.</i> , 2014 (Taiwan)(48).	35496 pacientes na coorte que passou por tratamento periodontal; 141824 pacientes que não realizaram tratamento periodontal; Avaliou a incidência de falência funcional renal nos dois grupos; Dados do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan; DRC : diagnóstico de falência funcional renal por meio dos dados do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan ao longo do período de acompanhamento.	Observacional longitudinal retrospectivo (13 anos acompanhamento);	A coorte que recebeu tratamento periodontal teve HR=0,59 (IC:0,46-0,75) de apresentar falência funcional renal, quando comparado aos que não receberam tratamento periodontal.	Sexo, idade, proteinúria, HAS, DM, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, hiperlipidemia, câncer.

<p>Chen <i>et al.</i>, 2015(Taiwan) (49).</p>	<p>100263 pacientes (73,2±6,6 anos); 13749 com Doença Periodontal; ≥65 anos; Dados do Programa de Acompanhamento de Saúde dos Idosos de Taiwan (2005-2010); DRC: Redução ≥30% TFG; Também avaliou mortalidade geral e mortalidade por causas cardiovasculares; Doença Periodontal: CPITN/OMS. Sem Doença Periodontal= 86514. Com Doença Periodontal=13749.</p>	<p>Observacional longitudinal (6 anos acompanhamento).</p>	<p>Pacientes com Doença Periodontal tiveram HR=1,34 (IC:1,26-1,42) de mortalidade geral; Com relação à mortalidade cardiovascular, pacientes com Doença Periodontal apresentaram HR=1,25 (IC:1,11-1,41); Pacientes com Doença Periodontal tiveram HR=1,59 (IC:1,37-1,86) de perda de função renal ≥30% em 3 anos.</p>	<p>Idade, sexo, IMC, fumo, consumo álcool, pressão sistólica e diastólica, TFG, DM, HAS, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, proteinúria, contagem células brancas, colesterol total, HDL, triglicerídeos, hemoglobina, ácido úrico, uréia, albumina.</p>
<p>Ricardo <i>et al.</i>, 2015 (EUA)(13).</p>	<p>10755 adultos (41,5±0,5 anos); ≥18 anos; Dados do NHANES III (1988-1994); Avaliou mortalidade geral e mortalidade por causas cardiovasculares; DRC: <60mL/min/1.73 m² ou razão albumina/creatinina ≥30mg/g (n=1335); Doença Periodontal: ≥ 2 sítios interproximais com PI ≥4mm (não no mesmo dente) ou ≥ 2 sítios interproximais com PS ≥5mm (não no mesmo dente) (n=818).</p>	<p>Observacional longitudinal (acompanhamento médio de 14 anos); Exame periodontal parcial (2 sítios por dente de 2 quadrantes randomicamente escolhidos).</p>	<p>Indivíduos com Doença Periodontal e DRC tiveram HR= 2,69 (IC:2,14-3,40) e HR= 2,07 (IC:1,65-2,59) de mortalidade geral, de acordo com o modelo de ajuste; Quanto à mortalidade cardiovascular, indivíduos com Doença Periodontal e DRC apresentaram HR= 3,03 (IC:2,18-4,21) e HR= 2,11 (IC:1,52-2,94), de acordo com o modelo de ajuste.</p>	<p>Modelo 1: Idade, sexo, raça, educação, nível socioeconômico; Modelo 2: Modelo 1 + DM, HAS, fumo, doença cardiovascular e histórico familiar, IMC, HbA1c, colesterol total, pressão sistólica.</p>

<p>Sharma <i>et al.</i>, 2016 (Reino Unido)(50).</p>	<p>13787 adultos; ≥ 20 anos; Dados do NHANES III (1988-1994); Avaliou mortalidade geral e mortalidade por causas cardiovasculares; DRC: $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ou razão albumina/creatinina $\geq 30 \text{ mg/g}$ (n=861); Doença Periodontal: ≥ 2 sítios interproximais com PI $\geq 4 \text{ mm}$ (não no mesmo dente) ou ≥ 2 sítios interproximais com PS $\geq 5 \text{ mm}$ (não no mesmo dente)(n=1809).</p>	<p>Observacional longitudinal (dados mortalidade até 2006 – média de 14 anos de acompanhamento); Exame periodontal parcial (2 sítios por dente de 2 quadrantes randomicamente escolhidos).</p>	<p>Indivíduos com Doença Periodontal DRC apresentaram HR=1,41 (IC:1,36-1,47) para mortalidade geral e HR=1,22 (IC:1,19-1,27) para mortalidade cardiovascular, após ajustes; Tal efeito foi semelhante a diabetes que, quando associada à DRC, apresentou HR=1,43 (IC:1,38-1,49) e HR=1,24 (IC:1,19-1,30) para mortalidade geral e cardiovascular, respectivamente.</p>	<p>Idade, sexo, etnia, estágio DRC, condição periodontal, diabetes, HAS, fumo, pressão pulso, histórico DCV, consumo álcool, razão albumina/creatinina, colesterol elevado, HDL, IMC, atividade física, estado civil, educação e condição socioeconômica.</p>
--	---	--	--	---

DCV: Doença Cardiovascular; DM: Diabetes Mellitus; DRC: Doença Renal Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; HbA1c: Hemoglobina Glicada; HDL: *High densitylipoprotein*; IMC: Índice de Massa Corporal; PCR: Proteína C-reativa; PDI: *Periodontal Disease Index*; PI: Perda de Inserção; PS: Profundidade de Sondagem; SS: Sangramento à Sondagem; TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

JUSTIFICATIVA

A associação entre doença periodontal e DRC tem sido descrita na literatura, porém poucos estudos avaliam o impacto da periodontite como possível preditor de severidade da DRC em pacientes já doentes. O estudo de aspectos não tradicionais e modificáveis de saúde em populações com DRC ajudará a priorizar estratégias de intervenção inovadoras, visando melhorar a função renal e a condição de saúde desses pacientes, em especial ao grupo pré-dialítico.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da doença periodontal sobre a função renal em pacientes pré-dialíticos nos estágios 3, 4 e 5 da doença renal crônica.

HIPÓTESE

A hipótese do presente estudo é que pacientes com DRC não dialíticos que apresentem mais doença periodontal tenham uma pior função renal que pacientes sem ou com menor gravidade de doença periodontal.

METODOLOGIA

Desenho Experimental

Estudo transversal observacional analítico.

Seleção da amostra

Este estudo foi conduzido com 139 doentes renais crônicos em atendimento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O período de inclusão de pacientes foi de setembro de 2015 a agosto de 2016. Foram selecionados nefropatas nos estágios 3, 4 e 5 de DRC, de acordo com os critérios abaixo explicitados:

Critérios de Elegibilidade:

- Estar em acompanhamento no Serviço de Nefrologia do HCPA, com diagnóstico de Doença Renal Crônica;
- Apresentar taxa de filtração glomerular menor de 60 ml/min/1,73m², sem estar em tratamento dialítico;
- Possuir mais de 18 anos de idade;
- Não ser portador do vírus HIV;
- Não possuir diagnóstico, nem estar em tratamento de neoplasia maligna;
- Não ser gestante ou lactante.

Os indivíduos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram contatados para verificação da adequação aos critérios de inclusão e convite à participação, que foi realizado no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Critérios de Inclusão:

- Possuir, no mínimo, quatro dentes;
- Não ter utilizado antibiótico ou imunossupressor nos últimos 6 meses;
- Não estar utilizando aparelho ortodôntico, nem ter realizado tratamento periodontal nos 6 meses prévios ao exame;
- Ler, consentir e assinar as condições estabelecidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice 1).

Todos os motivos para não elegibilidade/não inclusão foram anotados. Os pacientes que não atenderam os critérios ou que recusaram participação no estudo continuaram normalmente seu atendimento no Serviço de Nefrologia (Figura 1).

Tamanho da amostra

O presente estudo faz parte de um projeto maior que envolve o estudo da doença periodontal como possível preditor de risco para a condição renal de pacientes pré-dialíticos. A amostra foi composta por pacientes incluídos de maneira consecutiva ao longo de um ano, resultando em 139 pacientes. Não é de conhecimento dos autores estudos prévios que tenham avaliado a associação entre doença periodontal como exposição principal e estágio de doença renal em pacientes pré-dialíticos. Dessa forma, foi calculado o poder da amostra obtida tendo como desfecho primário o estágio de doença renal. Partindo-se de um modelo de regressão logística com *odds ratio* igual a 3 e prevalências de indivíduos em estágios 4 a 5 de doença renal (desfecho primário) dentre os pacientes com e sem periodontite grave (exposição principal) iguais a 50% e 25%, respectivamente, obtém-se um poder acima de 80% para a amostra obtida.

Procedimentos Experimentais

Este estudo foi conduzido em parceria pela Faculdade de Odontologia da UFRGS (FO-UFRGS) e o HCPA, utilizando os locais abaixo:

- Serviço de Nefrologia do HCPA: seleção dos pacientes, convite para participação e análise dos dados dos prontuários;
- Clínica Odontológica da FO-UFRGS: entrevista, coleta salivar e exames periodontais;
- Centro de Pesquisa Clínica do HCPA: coletas sanguíneas;
- Unidade de Análises Moleculares e Protéicas (UAMP) do HCPA: processamento, armazenamento e análise de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo;
- Laboratório de Análises Clínicas do HCPA: mensuração dos níveis séricos de Proteína C-reativa e Hemoglobina Glicada.

Entrevista

Para entrevista dos participantes foi usado um questionário estruturado (Apêndice 2), confeccionado a partir do *software Redcap* (51). Integrantes da equipe treinados conduziram as entrevistas, de maneira a não interferir e/ou modificar as perguntas e manter sua sequência de execução, além de evitar emitir opiniões pessoais durante a entrevista. O questionário incluiu informações a respeito de dados demográficos, socioeconômicos, hábitos de higiene bucal, tratamento dentário, estado de saúde sistêmica e variáveis comportamentais como fumo e consumo de álcool (Apêndice 2).

Exame Periodontal

Previamente à realização do exame periodontal, foi realizado uma coleta salivar, de maneira não-estimulada, durante 10 minutos. Essa amostra foi posteriormente centrifugada e congelada a -80°C para futura análise de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

Um exame periodontal completo (52, 53) – seis sítios por dente, em todos os dentes presentes, exceto terceiros molares – foi realizado por dois examinadores treinados e calibrados. Foi utilizado o coeficiente de correlação intraclassa (ICC) para avaliar a concordância entre os exames de profundidade de sondagem (PS) e perda de inserção, com aproximadamente 10% da amostra. O ICC intraexaminador foi acima de 0,6 para os dois parâmetros periodontais e o ICC interexaminador foi de 0,7 para PS e 0,82 para PI.

Os exames foram anotados em uma ficha clínica de exames periodontais padronizada (Apêndice 3) e, posteriormente, digitados no software Epidata® versão 3.1 (54).

Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados:

- Índice de Placa Visível (55): foi registrada presença (score 1) ou ausência (score 0) de placa bacteriana, sem utilização de sonda, após secagem da superfície dentária com ar comprimido;
- Índice de Sangramento Gengival (55): a sonda periodontal foi inserida 1-2mm intrasulcular e percorrida da face distal para a mesial. Foi registrada ausência (score 0) ou presença (score 1) de sangramento da margem gengival;
- Fatores Retentivos de Placa: foi registrada a presença ou ausência de cálculo até 1 mm abaixo da margem gengival, cavidades e restaurações mal adaptadas, com falta ou excesso de material;
- Perda de Inserção (PI): a distância da junção amelocementária (JAC) até a porção

mais apical sondável da bolsa/sulco foi medida em milímetros e arredondada para o milímetro mais próximo;

- Profundidade de Sondagem (PS): a distância entre a margem da gengiva e a porção mais apical sondável da bolsa/sulco foi medida em milímetros e arredondada para o milímetro mais próximo;
- Sangramento à sondagem: foi registrada a presença (score 1) ou ausência (score 0) de sangramento após 30 segundos transcorridos da profundidade de sondagem.

Todos os participantes que apresentaram qualquer necessidade de tratamento odontológico foram devidamente encaminhados para atendimento na FO-UFRGS.

Exames Laboratoriais e Biomarcadores

A coleta sanguínea foi realizada por um profissional treinado e capacitado do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. Foram coletados 15 ml de sangue de uma veia da região antecubital, com o paciente em jejum de 4 horas. Uma parte dessa amostra (10mL) era imediatamente encaminhada para o Laboratório de Análises Clínicas do HCPA para mensuração dos níveis séricos de Hemoglobina Glicada e Proteína C-reativa. Tais análises foram realizadas da seguinte maneira:

- Hemoglobina Glicada (teste A1c): método de cromatografia de alta precisão em aparelho Merck-Hitachi L-9100 (Merck, Darmstadt, Alemanha);
- Proteína C-reativa ultra sensível: Foi feita a dosagem por nefelometria em nefelômetro da Bayer.

O restante da amostra sanguínea (5mL) era levada, de maneira imediata, juntamente com a amostra salivar, para centrifugação e congelamento a -80°C na Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas do HCPA, para posterior análise de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

Análise de Dados dos Prontuários

Dados referentes a variáveis médicas foram obtidos pela análise do prontuário hospitalar, de acordo com autorização contida no TCLE (Apêndice 1). Tais dados incluíram tempo de acompanhamento, histórica médica, parâmetros de função renal, medicações utilizadas, dados antropométricos, comorbidades, dentre outros. Todos esses dados faziam parte do acompanhamento rotineiro dos pacientes no Serviço de Nefrologia

do HCPA.

Análise Estatística

A modelagem seguiu uma estratégia proposital (*purposeful approach*) de Hosmer e Lemeshow (56). Modelos univariados foram aplicados e variáveis independentes apresentando p-valor $<0,25$ foram carregadas para um modelo multivariado. Para a manutenção no modelo multivariado, foram levados em consideração efeito confundidor e valores de $p < 0,05$. Variáveis que apresentassem $p < 0,05$ permaneciam no modelo. Efeito confundidor foi avaliado com a remoção e inclusão de variáveis e avaliação da modificação da estimativa de associação de outras variáveis $>20\%$.

Para caracterização socioeconômica e nível educacional, foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil (57). Foram aplicadas perguntas sobre bens domésticos, grau de escolaridade do chefe da família e acesso a serviços públicos. De acordo com as respostas, os indivíduos foram categorizados em nível socioeconômico baixo (classes D-E), médio (classe C) e alto (classes A e B). O nível educacional foi acessado através da escolaridade do chefe de família. Os participantes foram classificados com nível educacional baixo ($<4^{\text{a}}$ série do ensino fundamental), médio (4^{a} série do ensino fundamental até ensino médio incompleto) e alto (\geq médio completo). O hábito de fumar foi auto-reportado. Devido ao reduzido número de fumantes na amostra ($n=9$), foi utilizada também a exposição ao fumo durante toda a vida, em *packyears* (58). Os participantes foram classificados como nunca fumantes, fumantes moderados (<20 *packyears*) e fumantes pesados (≥ 20 *packyears*). A realização de atividade física regular, acompanhamento nutricional e Índice de Massa Corporal (IMC) foi verificada de maneira auto-reportada.

No presente estudo, o indivíduo com periodontite grave foi definido de acordo com o critério da Academia Americana de Periodontia (59): ≥ 1 sítio proximal com profundidade de sondagem $\geq 5\text{mm}$ e ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com nível de inserção clínico $\geq 6\text{mm}$. Os demais participantes que não atingirem esse critério clínico foram incluídos no presente estudo no grupo controle/referência.

Considerações Éticas

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética Central do HCPA via Plataforma Brasil, sob parecer nº 1136042 (Anexo 1), estando de acordo com a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. Antes de serem convidados a participar do estudo, os indivíduos foram informados dos objetivos, riscos e benefícios do estudo, tendo lido, concordado e assinado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice 1).

Financiamento

Esta pesquisa recebeu financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA), através dos projetos 150319 e 160428.

DISCUSSÃO

A associação da doença periodontal com a DRC tem sido alvo de estudos há aproximadamente 10 anos (60-62). Estudos de base populacional, utilizando protocolo de exame periodontal parcial (NHANES III), observaram que a prevalência de doença periodontal é maior em indivíduos com DRC que em indivíduos sem DRC (8, 9). Mais recentemente, estudos utilizando os dados do mesmo NHANES III indicaram que pacientes com doença periodontal e DRC apresentaram maior mortalidade – tanto por todas as causas, quanto por causas cardiovasculares – quando comparados a indivíduos somente com DRC (13, 50). Embora utilizem grandes amostras, esses estudos avaliam a presença de doença periodontal através de exames parciais, os quais, reconhecidamente, produzem maior viés nas estimativas (52, 53).

A plausibilidade biológica dessa associação se dá através da capacidade da infecção periodontal gerar uma resposta imune persistente, induzindo uma resposta inflamatória crônica de baixa intensidade (7, 45), que pode contribuir para a piora da condição renal do indivíduo (35). Além disso, a presença de patógenos periodontais – que podem adentrar a corrente sanguínea através do sulco gengival – também pode, de maneira direta ou indireta, desencadear uma resposta sistêmica (44). Entretanto, a interpretação da real força de associação entre essas duas doenças esbarra em sua complexidade biológica, pois ambas doenças compartilham vários fatores de risco em comum, como, por exemplo, idade, tabagismo e diabetes. Tais condições também apresentam forte relação com as doenças cardiovasculares (30, 31, 33, 34). Tendo em vista essa dificuldade, o presente estudo buscou coletar todos os dados de possível relevância para ambos os desfechos. Os pacientes incluídos no estudo estão em rigoroso acompanhamento no Serviço de Nefrologia do HCPA, sendo que foram coletados não apenas os dados de função renal e características socioeconômicas e comportamentais, mas também dados relacionados a comorbidades, uso de medicações, tempo de tratamento nefrológico, perfil lipídico e glicêmico, condição cardiovascular, dentre outros. Em relação ao exame periodontal, foi utilizado um protocolo de exame completo (52, 53)– seis sítios por dente, em todos os dentes presentes, exceto terceiros molares – realizado por examinadores treinados e calibrados. Além disso, amostras sanguíneas e salivares foram coletadas para análise de diversos biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo que serão avaliadas em breve e reportadas em outros estudos.

Comparações diretas com o nosso estudo são difíceis em função do delineamento e perfil amostral utilizados. Iwasaki *et al.*(12), em um estudo observacional longitudinal com dois anos de acompanhamento, constataram que idosos japoneses com maiores níveis de inflamação periodontal tinham mais risco de apresentar piora da função renal (redução da TFG). Nesse mesmo sentido, Brito e colaboradores (47), em um estudo transversal realizado no Rio de Janeiro, observaram que pacientes com DRC e pacientes em hemodiálise apresentaram maior prevalência de doença periodontal grave quando comparados a indivíduos saudáveis. Já Nylund e colaboradores (15), em um estudo transversal com uma amostra de pacientes com DRC, observaram que indivíduos com doença periodontal (≥ 2 dentes de $PI \geq 6\text{mm}$ e $PS \geq 5\text{mm}$) apresentaram maiores níveis salivares de metaloproteinase-8 (MMP-8), um importante biomarcador do metabolismo ósseo. Além de estudos de associação, algumas revisões sistemáticas sobre o tema foram realizadas. Em uma delas, com 15 estudos observacionais, Ruospo *et al.*(63) encontraram que indivíduos em estágios mais avançados da DRC apresentaram maior prevalência de edentulismo e doença periodontal. A maior parte dos estudos incluídos são de indivíduos em diálise. Além disso, tais estudos apresentam, em sua maioria, amostras pequenas (<100 pacientes) e alta heterogeneidade entre eles. Corroborando os resultados do presente estudo, Chambrone e colaboradores (64), em outra revisão sistemática com 4 estudos, observaram que, indivíduos com doença periodontal apresentaram 65% maior chance de ter DRC (IC: 1,35-2,01), entretanto os autores não fazem relação com estágios específicos de DRC ou TFG. Além disso, o impacto do tratamento periodontal sobre a TFG não pode ser avaliado devido à falta de ensaios clínicos randomizados abordando o tema. O fato de uma associação dessa magnitude entre a doença periodontal e a DRC ter sido encontrada no presente estudo é interessante, porém, vale ressaltar que o delineamento utilizado não é capaz de demonstrar causalidade. A presente amostra é singular, pois possui diversas comorbidades – hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, uso de diversos medicamentos – que dificultam o ajuste nos modelos multivariados. Embora a significância da associação seja robusta, os intervalos de confiança das regressões realizadas são amplos, portanto os resultados devem ser interpretados com cautela. O acompanhamento dessa mesma amostra no futuro, assim como a possível inclusão de outros grupos de comparação (como, por exemplo, pacientes edêntulos ou pacientes sem doença renal) poderão fornecer mais dados para esclarecer tópicos importantes relacionados a essa associação. Por fim, confirmando-se os dados observados até o presente momento, um ensaio clínico randomizado avaliando o impacto do tratamento periodontal poderá ser realizado.

É importante reconhecer que o presente estudo apresenta algumas limitações. O restrito tamanho da amostra, associado ao grande número de variáveis afetando o desfecho, pode resultar em estimativas de associação imprecisas. Entretanto, vale destacar que todos os pacientes que compareceram no Serviço de Nefrologia do HCPA durante 1 ano foram contatados, e que os mesmos estão sob rigoroso acompanhamento com dados sobre diversos parâmetros médicos, uso de medicação e comorbidades. Como forças do presente estudo, ressalta-se que esse é o primeiro estudo que avalia uma amostra exclusivamente com pacientes pré-dialíticos, associando doença periodontal com os diferentes estágios da DRC. A escolha de uma amostra apenas com pacientes pré-dialíticos teve como objetivo avaliar o impacto da doença periodontal sobre indivíduos com menor severidade de doença renal crônica, os quais provavelmente mais se beneficiariam de um possível efeito do tratamento periodontal. Além disso, diversos cuidados de controle metodológico foram realizados ao longo do estudo, como a consistência da entrevista sendo melhorada através do treinamento do entrevistador e padronização dos procedimentos experimentais, além da realização de exames periodontais completos sendo realizados por examinadores treinados e calibrados. A posterior análise de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em amostras sanguíneas e salivares é outro ponto a ser ressaltado, pois possibilitará avaliar o impacto inflamatório da doença periodontal – tanto em nível local como sistêmico – sobre a DRC, tendo como pano de fundo a crescente importância da inflamação sobre a condição renal (35, 65, 66).

CONCLUSÃO

O presente estudo observou que a doença periodontal aumenta a chance de piores desfechos renais em pacientes com DRC pré-dialíticos, mesmo quando ajustado para importantes confundidores. Estes resultados corroboram o possível impacto da doença periodontal sobre desfechos renais observados em diferentes amostras de pacientes, incluindo pacientes dialíticos. Outros estudos poderão elucidar mais precisamente o real impacto da doença periodontal sobre a progressão da doença renal crônica.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro participante,

Estamos realizando um estudo para avaliar a relação entre doenças de gengiva e dos rins. O estudo está sendo realizado por professores e pesquisadores das Faculdades de Odontologia e de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em conjunto com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As pessoas a participarem do estudo são aqueles pacientes que estão em acompanhamento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas. Durante a pesquisa, serão realizados exames bucais avaliando a presença de doenças de gengiva. Além disso, será realizada uma entrevista sobre dados pessoais, socioeconômicos e comportamentais. Estes dados serão cruzados com os dados médicos presentes no prontuário do Ambulatório onde você é atendido para seu problema renal.

Juntamente com os exames clínicos bucais serão realizados exames laboratoriais comumente utilizados para a avaliação de substâncias relacionadas a doenças renais e cardíacas. Será feita a coleta de 15mL de sangue para a avaliação de colesterol, HDL/LDL, triglicerídeos, proteína C-reativa, hemoglobina glicada e glicemia em jejum. Essa coleta de sangue será realizada após os exames bucais.

Os possíveis desconfortos associados à participação neste estudo são aqueles decorrentes da realização de um exame bucal e da coleta de sangue. Todas as medidas de biossegurança necessárias tais como uso de materiais descartáveis e instrumentais esterilizados, serão adotadas. Adicionalmente toda e qualquer ocorrência durante o tratamento estará sendo avaliada.

Os benefícios relacionados à participação neste estudo são o diagnóstico de problemas de gengiva, bem como encaminhamento para o tratamento de outras condições bucais, quando necessário. Fica ainda assegurado o direito ao sigilo de todas informações coletadas, não sendo permitido acesso por outra pessoa que não o próprio participante ou responsável. Fica, ainda, assegurada a liberdade dos participantes de recusarem-se a participar ou retirarem-se do estudo a qualquer momento que desejarem, sem que isso traga prejuízos na assistência médica.

Toda e qualquer dúvida no decorrer do estudo poderá ser esclarecida pelos envolvidos nesta pesquisa através dos telefones (51) 3308.5318 e (51) 8115.4654. Os pesquisadores Tiago Fiorini e Fernando Saldanha Thomé estarão sempre a disposição para esclarecimentos. Possíveis problemas podem ser reportados diretamente ao Comitê de Ética Central da UFRGS 3308.3629 ou Comitê de Ética do HCPA 33597640.

Eu, _____ (participante), declaro que fui informado dos objetivos e procedimentos que serão realizados nesta pesquisa, bem como sei dos meus direitos e dos deveres dos pesquisadores. Declaro, ainda, que recebi uma cópia deste Termo.

Participante/RG:

Porto Alegre, ____ de _____ de 201_.

APÊNDICE 2

QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO

Dados Pessoais

Page 1 of 1

ID na pesquisa	_____
Nome	_____ (Nome completo)
Prontuário HCPA	_____
Endereço	_____ (Rua/avenida, bairro e cidade)
Telefone 1	_____ (DDD e o número tudo junto!)
Telefone 2	_____ (DDD e o número tudo junto!)
Telefone 3	_____ (DDD e o número tudo junto!)
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino
Data de Nascimento	_____ (MES - DIA - ano)
Idade	_____
Raça	<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Indígena (Autodeclarada)
Estado civil	<input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a)/União estável <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Outro

Caracterização Socioeconômica

Page 1 of 2

ID na pesquisa	_____
Quantidade de banheiros	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Empregados domésticos	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (mensalista, mínimo 5 dias na semana)
Automóveis	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Microcomputador	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (NÃO inclui tablet, smartphone, palmtop. Inclui notebook, laptop, pc de mesa.)

Lava-louças	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Geladeira	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Freezer	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (NÃO inclui o freezer da geladeira duplex)
Lava-roupa	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
DVD	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Microondas	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Motocicleta	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (particular, não inclui uso de motocicleta do trabalho)
Secadora de roupas	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (inclui máquina que lava e seca)
Escolaridade do Chefe de Família	<input type="checkbox"/> Analfabeto ou até fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental I completo até Fundamental II incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental II completo até Médio incompleto <input type="checkbox"/> Médio completo até Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo
Água Encanada	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (ABEP)
Rua pavimentada	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (ABEP)
Pontos - Critério Brasil	<hr/> (calcular depois)
Classe - Critério Brasil	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B1 <input type="checkbox"/> B2 <input type="checkbox"/> C1 <input type="checkbox"/> C2 <input type="checkbox"/> D-E (de acordo com os pontos calculados)

Fatores Comportamentais

Page 1 of 1

ID na pesquisa

Você fuma atualmente?

- Yes
 No
 I quitted
(Se não fuma, passe para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas? / Se ex-fumante, passe para a pergunta: Há quantos anos você parou de fumar?)

Quantos cigarros por dia?

(Não fumante ou ex-fumante = 0)

Por quantos anos?

(Não fumante ou ex-fumante = 0)

Há quantos anos você parou de fumar?

(Não fumante = 0. Se fumante atual, DEIXAR EM BRANCO e passar para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas?)

Quantos cigarros por dia você fumava?

(Não fumante = 0. Se fumante atual, DEIXAR EM BRANCO e passar para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas?)

Por quantos anos você fumou?

(Não fumante = 0. Se fumante atual, DEIXAR EM BRANCO e passar para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas?)

Você ingere bebidas alcoólicas?

- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente

Qual tipo?

- Nenhum
 Cerveja
 Vinho
 Cachaça
 Outro
(Assinalar a bebida alcoólica que mais consome)

Quantas doses/copo você ingere por semana?

(Se não ingere = 0)

Realiza atividade física regular?

- Yes
 No

Realiza acompanhamento nutricional?

- Yes
 No

Page 1 of 2

Hábitos de Higiene Bucal e Acesso a Serviços Odontológicos

ID na pesquisa

Com que frequência você escova seus dentes?

- Nunca
 Menos de 1 vez por dia
 1 vez por dia
 2 vezes por dia
 3 ou mais vezes por dia

Qual tipo de escova que você usa?

- Não usa
 Macia
 Média
 Dura
 Não sabe

Com que frequência você limpa entre seus dentes?

- Nunca
 Menos de 1 vez por dia
 1 vez por dia
 2 vezes por dia
 3 ou mais vezes por dia

O que você usa para limpar entre seus dentes?

- Nada
 Palito de dentes
 Fio dental
 Escova interdental
 Outro

- Com que frequência você limpa a língua?
- Nunca
 - Menos de 1 vez por dia
 - 1 vez por dia
 - 2 vezes por dia
 - 3 ou mais vezes por dia
- O que você usa para limpar a língua?
- Nada
 - Cerdas da escova
 - Dorso da escova
 - Limpador de língua
 - Outro
- Com que frequência você usa produto para bochecho?
- Nunca
 - Menos de 1 vez por dia
 - 1 vez por dia
 - 2 vezes por dia
 - 3 ou mais vezes por dia
- Há quantos anos?
- Qual produto você usa?
- (Não usa = 0)
- Nenhum
 - Cepacol
 - Listerine
 - Malva
 - Colgate Plax
 - Oral-B
 - Outro
- O produto apresenta álcool?
- Não usa
 - Sim
 - Não
 - Não sabe
- Com que frequência você vai ao dentista?
- Nunca foi
 - Não vou regularmente
 - 1 vez a cada 2 anos
 - 1 vez por ano
 - 2 ou mais vezes ao ano
- Onde foi a sua última consulta?
- Nunca foi ao dentista
 - Serviço público
 - Serviço particular
 - Plano de saúde ou convênio
 - Não sabe
 - Outro
- Você já fez tratamento gengival/periodontal?
- Yes
 - No

APÊNDICE 3

FICHA CLÍNICA PERIODONTAL

Paciente _____

Exame ___ Examinador: _____

Data: ___/___/___

IPV (0=ausente; 1=presente)

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

ISG (0=ausente; 1=presente)

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

FRP (0=ausente; 1=cálculo; 2=restauração ou prótese mal-adaptada; 3=cavidade)

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

PS

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

PI

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

SS (0=ausente; 1=presente)

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

ANEXO 1

CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre doença periodontal e doença renal crônica.

Pesquisador: Tiago Fiorini

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46738315.9.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.136.042

Data da Relatoria: 15/07/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto encaminhado anteriormente para apreciação deste CEP, tendo o HCPA como instituição coparticipante (CAAE 39954414.3.0000.5347). Em 14/05/2015 o CEP HCPA emitiu parecer (1.062.518) não aprovando o projeto. Em 02/07/2015 os pesquisadores, atendendo à solicitação do CEP HCPA, adicionaram o projeto novamente na Plataforma Brasil, tendo o HCPA como proponente, uma vez que o projeto desenvolve-se fundamentalmente nesta instituição.

Portanto, esta avaliação refere-se à apreciação das respostas às pendências emitidas pelo CEP HCPA no parecer 1.062.518.

A Doença Renal Crônica (DRC) é hoje um dos emergentes problemas de saúde pública. Basicamente, o rim começa a perder de maneira gradual a sua função, fazendo com que ocorra diminuição nas taxas de filtração glomerular, não sendo mais capaz de manter o equilíbrio metabólico e hidroeletrolítico corporal. Embora contraditórios, estudos recentes abordam uma possível interrelação entre a doença periodontal e a doença renal crônica, de modo que indivíduos portadores, especialmente, de periodontites graves têm seu quadro nefrológico agravado. Assim, o presente estudo terá como objetivo avaliar a associação da doença periodontal e biomarcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes pré-dialíticos nas fases 3 e 4 da doença renal crônica. Serão incluídos 164 pacientes

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)359-7640 **Fax:** (51)359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

REFERÊNCIAS

1. Shoji T, Abe T, Matsuo H, Egusa G, Yamasaki Y, Kashihara N, et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2012;19(4):299-315.
2. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. [Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable]. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56(2):248-53.
3. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
4. USRDS. USRDS annual data report: CKD in the General Population. 2013.
5. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2011;33(1):93-108.
6. USRDS. USRDS annual data report: Costs of Chronic Kidney Disease. 2013.
7. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of periodontology*. 2005;76(11 Suppl):2106-15.
8. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4):650-7.
9. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;51(1):45-52.
10. Ioannidou E, Swede H, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. *Journal of dental research*. 2011;90(12):1411-5.
11. Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H, Sanz M. Science transfer: oral health and general health - the links between periodontitis, atherosclerosis and diabetes. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(12):1071-3.
12. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(2):202-9.
13. Ricardo AC, Athavale A, Chen J, Hampole H, Garside D, Marucha P, et al. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC nephrology*. 2015;16:97.
14. Fisher MA, Taylor GW, Papapanou PN, Rahman M, Debanne SM. Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *Journal of periodontology*. 2008;79(9):1670-8.
15. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Honkanen E, Vesterinen M, Furuholm JO, et al. Periodontal Inflammatory Burden and Salivary Matrix

- Metalloproteinase-8 Concentration Among Patients With Chronic Kidney Disease at the Predialysis Stage. *Journal of periodontology*. 2015;86(11):1212-20.
16. Artese HP, Sousa CO, Luiz RR, Sansone C, Torres MC. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. *Brazilian oral research*. 2010;24(4):449-54.
 17. Vilela EM, Bastos JA, Fernandes N, Ferreira AP, Chaoubah A, Bastos MG. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. *Clinics*. 2011;66(4):657-62.
 18. Fang F, Wu B, Qu Q, Gao J, Yan W, Huang X, 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. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(6):537-46.
 19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
 20. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr., Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *The New England journal of medicine*. 1985;312(9):553-9.
 21. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Advances in chronic kidney disease*. 2007;14(1):82-99.
 22. Kasiske BL, Wheeler DC. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes--an update. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(4):763-9.
 23. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2008;179(11):1154-62.
 24. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366(9499):1809-20.
 25. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2008;79(8 Suppl):1601-8.
 26. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*. 2003;74(3):391-401.
 27. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*. 2008;79(8 Suppl):1585-91.
 28. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1088:251-64.
 29. Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch-Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. *Journal of periodontology*. 2011;82(6):885-92.
 30. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(7):541-9.

31. Flores MF, Montenegro MM, Furtado MV, Polanczyk CA, Rosing CK, Haas AN. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. *Journal of periodontology*. 2014;85(4):545-53.
32. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN, et al. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(11):1048-54.
33. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(2):648-58.
34. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood purification*. 2002;20(5):454-8.
35. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(2):505-21.
36. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(7):2337-43.
37. Muñoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH, et al. Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(7):1155-62.
38. Shankar A, Syamala S, Xiao J, Muntner P. Relationship between Plasma Leptin Level and Chronic Kidney Disease. *International journal of nephrology*. 2012;2012:269532.
39. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(12):1938-46.
40. Knight EL, Rimm EB, Pai JK, Rexrode KM, Cannuscio CC, Manson JE, et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(7):1897-903.
41. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2005;68(2):766-72.
42. Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva AC. [Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines]. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2011;33(3):351-64.
43. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117(24):3118-25.

44. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *Journal of the American Dental Association*. 2009;140(10):1238-44.
45. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of periodontology*. 2000;71(10):1528-34.
46. Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, Bibbins-Domingo K, Saran R, Heung M, et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(4):711-7.
47. Brito F, Almeida S, Figueredo CM, Bregman R, Suassuna JH, Fischer RG. Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. *Journal of periodontal research*. 2012;47(4):426-30.
48. Lee CF, Lin CL, Lin MC, Lin SY, Sung FC, Kao CH. Surgical treatment for patients with periodontal disease reduces risk of end-stage renal disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Journal of periodontology*. 2014;85(1):50-6.
49. Chen YT, Shih CJ, Ou SM, Hung SC, Lin CH, Tarng DC, et al. Periodontal Disease and Risks of Kidney Function Decline and Mortality in Older People: A Community-Based Cohort Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66(2):223-30.
50. Sharma P, Dietrich T, Ferro CJ, Cockwell P, Chapple IL. Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(2):104-13.
51. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of biomedical informatics*. 2009;42(2):377-81.
52. Susin C, Kingman A, Albandar JM. Effect of partial recording protocols on estimates of prevalence of periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2005;76(2):262-7.
53. Kingman A, Susin C, Albandar JM. Effect of partial recording protocols on severity estimates of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8):659-67.
54. Christiansen TB, Lauritsen JM. *EpiData - Comprehensive Data Management and Basic Statistical Analysis System*. Odense Denmark, EpiData Association. 2010.
55. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*. 1975;25(4):229-35.
56. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2 ed: John Wiley & Sons; 2004. 392 p.
57. ABEP. *Critério de Classificação Econômica Brasil*. Brasil. 2015.
58. Haas AN, Wagner MC, Oppermann RV, Rosing CK, Albandar JM, Susin C. Risk factors for the progression of periodontal attachment loss: a 5-year population-based study in South Brazil. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(3):215-23.

59. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology*. 2012;83(12):1449-54.
60. Craig RG, Spittle MA, Levin NW. Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood purification*. 2002;20(1):113-9.
61. Rahmati MA, Craig RG, Homel P, Kaysen GA, Levin NW. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;40(5):983-9.
62. Marakoglu I, GURSOY UK, Demirer S, Sezer H. Periodontal status of chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Yonsei medical journal*. 2003;44(4):648-52.
63. Ruospo M, Palmer SC, Craig JC, Gentile G, Johnson DW, Ford PJ, et al. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(2):364-75.
64. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HP, Feres M, et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(5):443-56.
65. Park SH, Stenvinkel P, Lindholm B. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2012;22(1):120-7.
66. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood purification*. 2008;26(3):291-9.

CIP - Catalogação na Publicação

Schütz, Jasper da Silva

Doença periodontal como possível preditor da condição renal em pacientes pré-dialíticos: um estudo transversal / Jasper da Silva Schütz. -- 2016.
50 f.

Orientador: Tiago Fiorini.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Periodontite. 2. Insuficiência Renal Crônica.
3. Taxa de Filtração Glomerular. 4. Estudos Transversais. I. Fiorini, Tiago, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).