

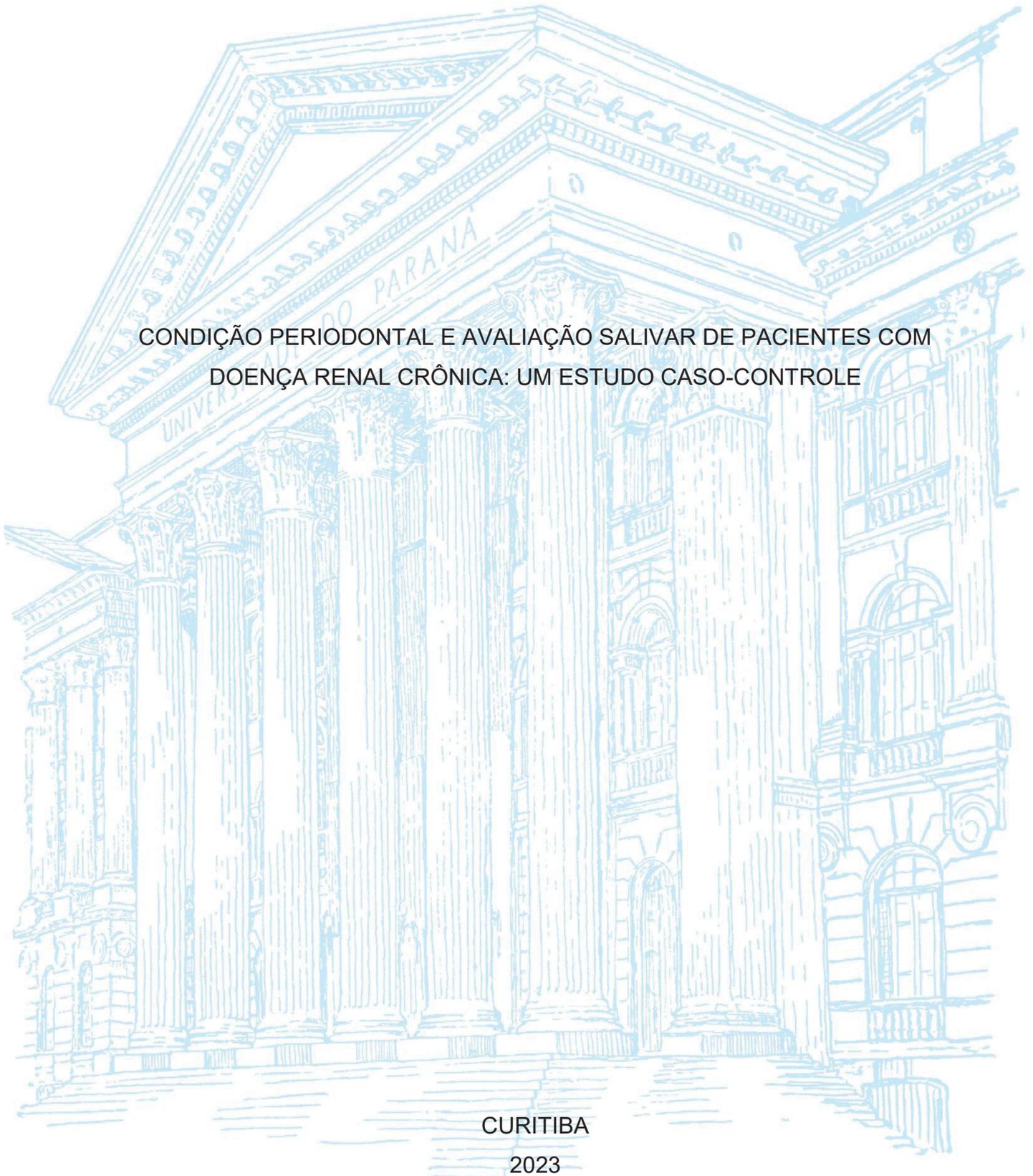
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIELA KEIKO IZUMI

CONDIÇÃO PERIODONTAL E AVALIAÇÃO SALIVAR DE PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

CURITIBA

2023



GABRIELA KEIKO IZUMI

CONDIÇÃO PERIODONTAL E AVALIAÇÃO SALIVAR DE PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, nível Mestrado, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica – Periodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Reila Tainá Mendes

CURITIBA

2023

Izumi, Gabriela Keiko

Condição periodontal e avaliação salivar em pacientes com doença renal crônica [recurso eletrônico]: um estudo caso-controle / Gabriela Keiko Izumi – Curitiba, 2023.

1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Reila Tainá Mendes

1. Doenças periodontais. 2. Diálise renal. 3. Inflamação. 4. Insuficiência renal crônica. I. Mendes, Reila Tainá. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 617.632

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA -
40001016065P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **GABRIELA KEIKO IZUMI** intitulada: **Condição periodontal e avaliação salivar em pacientes com doença renal crônica - um estudo caso-controle**, sob orientação da Profa. Dra. REILA TAINA MENDES, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 10 de Março de 2023.

Assinatura Eletrônica

13/03/2023 13:55:58.0

REILA TAINA MENDES

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

13/03/2023 09:47:44.0

DANIEL FERNANDES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)

Assinatura Eletrônica

13/03/2023 10:35:28.0

MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Para aquela que é meu espelho, minha irmã.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, por me iluminar, abençoar e fortalecer em todos os momentos mais difíceis e bons.

Aos meus professores, Prof. Dr. Bruno Marques da Silva, Prof^a Dr^a Marilisa Carneiro Leão Gabardo e Prof^a Dr^a Juliana Schussel que me incentivaram a seguir na área acadêmica e apoiaram-me em todos os momentos nessa jornada.

À minha querida orientadora, Prof^a Dr^a Reila Tainá Mendes, com quem aprendi tanto durante esses anos de crescimento científico. Não tenho palavras para agradecer pela confiança e por ter fornecido essa oportunidade na nova etapa da minha via, não só profissional como no pessoal também. Foi um privilégio tê-la como orientadora e amiga nos momentos difíceis. Obrigada por todo o carinho, atenção e incentivo nesses dois anos de mestrado que mudaram a minha vida.

À querida Prof^a Dr^a Maria Ângela Naval Machado, pela paciência, auxílio e atenção nesta jornada. Muito obrigada pelo carinho, dentro e fora, do Programa de Pós-Graduação.

Ao coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Paraná, Prof^o Dr^o Bruno Cavalini Cavenago, e demais professores, pela dedicação, paciência e desempenho na contribuição do desenvolvimento científico de nós, alunos. Além dos professores da equipe de Periodontita da UFPR, Prof^a Dr^a Geisla Mary Silva Soares, Prof^o Dr^o Humberto Schwartz-Filho e Prof^o Dr^o João Paulo Steffens, pela paciência e por sempre estarem dispostos a ajudar-me a contribuir para meu aprendizado.

À minha banca composta pelos professores: Prof^o Dr^o Daniel Fernandes e Prof^a Dr^a Melissa Rodrigues de Araújo, e minha banca suplente: Prof^o Dr^o Acir José Dirschnabel e Prof^o Dr^o José Miguel Amenabar Cespedes, é uma grande honra para mim, que vocês tenham aceitado ceder um pouco do seu tempo e conhecimento, e de participarem nesse momento tão importante para minha vida pessoal e profissional.

Aos meus pais que sempre me apoiaram e incentivaram nos momentos mais decisivos, pelo suporte e amor incondicional durante toda a minha vida. Sou eternamente grata por vocês terem me ensinado a ser essa mulher que sou hoje, com muita ética, força e capaz de ir atrás das coisas que me cativam. Amo muito vocês, Dioni Izumi e Kasutoshi Izumi.

À minha irmã, melhor amiga e meu coração, Camila Izumi. Por ter me encorajado e que me fez acreditar que chegaria até aqui, nesta difícil e gratificante etapa, sempre me levando para a vida mais leve. É minha maior honra e felicidade viver essa vida ao seu lado, te amo mais do que palavras serão suficientes.

À minha colega de Mestrado, Caroline Vidal Paseto, pelas risadas nos melhores momentos, pela ajuda desde o primeiro dia, pela amizade e carinho dentro e fora do programa.

Aos meus amigos que torceram, compartilharam e estiveram comigo nesta conquista: Ana Carolina Ferreira, Ana Flávia Hordones, Ana Isadora de Camargo Galvão, Amanda Moraes, Amanda Santos, Ariane Andrade, Carlos Botelho, Cristiane Finger, Daniela Betoni, Douglas Kagueiama, Giovanna Costa, Janaína Castro, Janaina Sviercowski, João Roth, Laryssa Fior, Milena Rodrigues, Monica Cruz, Nicolly Fior, Paula Santana, Rafael Fiorese, Ricardo Nascimento, Sara Viegas, Stefany Duarte, Wellington Bruno Venâncio e Wictor Tamburi. Sem vocês não teria graça, muito obrigada pelo carinho durante esse período.

Aos funcionários da Fundação Pró-Renal pela atenção e disponibilidade em receber-me para a realização da pesquisa.

Aos funcionários da Universidade Federal do Paraná pela paciência e gentileza para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos pacientes que se disponibilizaram para que esse estudo se realizasse.

“A ciência começa com a imaginação e termina como um mistério.”

(AUTOR DESCONHECIDO)

RESUMO

Introdução: A periodontite é uma doença infecto-inflamatória associada a biofilme disbiótico que compromete os tecidos de proteção e de sustentação dos dentes. O processo inflamatório que ocorre durante a periodontite apresenta repercussões sistêmicas no organismo e se associa a demais doenças crônicas não transmissíveis. Pacientes com doença renal crônica (DRC) comumente apresentam condições sistêmicas como uso crônico de medicamentos, hipertensão e diabetes. Tais condições crônicas também se associam à pobre saúde bucal e à presença de periodontite. O óxido nítrico é considerado uma molécula com vários papéis na patologia e fisiologia, sendo um radical livre gerado pelo organismo através do metabolismo do aminoácido arginina, envolvido com atividade cardiovascular, neurotransmissão, entre outros. Ele possui importante papel como mediador inflamatório e se encontra em altos níveis em pacientes com DRC. **Objetivo:** Avaliar a condição periodontal, a saliva, quantificação de óxido nítrico e a qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica (em tratamento de diálise ou hemodiálise) comparados com grupo controle sem a doença renal crônica. **Material e Métodos:** Foram incluídos no estudo 40 pacientes que procuraram a Clínica Odontológica da Fundação Pró-Renal (em tratamento de diálise ou hemodiálise) de ambos os sexos. No grupo controle foram incluídos 50 pacientes sem doença renal crônica que procuraram a Clínica Odontológica da UFPR. Os participantes da pesquisa responderam sobre alguns dados pessoais, hábitos de higiene bucal, frequência de escovação e uso do fio dental, além disso, responderam o questionário sobre a qualidade de vida, o OHIP-14. Foram realizados o exame periodontal completo com o periograma e a coleta salivar para avaliar o pH, fluxo salivar e níveis de óxido nítrico. A coleta sanguínea foi realizada para verificar níveis plasmáticos de creatinina no grupo controle e quantificar óxido nítrico em ambos os grupos. **Resultados:** O grupo com DRC apresentou piores índice PISA (*Periodontal Inflamed Surface Area* / Área de Superfície Periodontal Inflamada) ($p < 0.05$), redução do fluxo salivar da saliva estimulada ($p < 0.05$) e aumento do pH salivar ($p < 0.05$). A qualidade de vida mensurada pelo questionário OHIP-14 apresentou escores semelhantes em ambos os grupos ($p > 0.05$).

Palavras-chave: Diálise renal. Doença periodontal. Inflamação. Insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is an infectious and inflammatory disease associated with dysbiotic biofilm that compromises the protective and supporting tissues of the teeth. The inflammatory process that occurs during periodontitis is associated with systemic repercussions in the body and with other non-communicable chronic diseases. Patients with chronic kidney disease (CKD) commonly show systemic conditions such as chronic use of medication, hypertension, and diabetes. Such chronic conditions are also associated with poor oral health and the presence of periodontitis. Nitric oxide is considered a molecule with several roles in pathology and physiology, being a free radical generated by the body through the metabolism of the amino acid arginine, involved in cardiovascular activity, neurotransmission and others. It has an important role as an inflammatory mediator and is found in high levels in patients with CKD. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the periodontal condition, salivary, nitric oxide quantification and quality of life of patients with chronic kidney disease (under dialysis or hemodialysis) compared to a control group without chronic kidney disease. **Material and Methods:** A total of 40 patients who sought the Fundação Pró-Renal dental clinic (under dialysis or hemodialysis) were enrolled in this study. The control group included 50 patients without chronic kidney disease who sought the UFPR Dental Clinic. All participants were asked about personal data, oral hygiene habits, frequency of brushing and flossing. In addition, they answered the questionnaire about quality of life, the OHIP-14. A complete periodontal examination with periogram and salivary collection were performed to evaluate pH, salivary flow and nitric oxide levels were evaluated. Blood was collected to check plasma creatinine levels in the control group and quantify nitric oxide in both groups. **Results:** The CKD group presented higher PISA (*Periodontal Inflamed Surface Area*) ($p < 0.05$), reduced stimulated salivary flow ($p < 0.05$) and increased salivary pH ($p < 0.05$). Quality of life measured by OHIP-14 questionnaire showed similar scores in both groups ($p > 0.05$).

Keywords: Chronic renal Failure. Inflammation. Periodontal disease. Renal dialysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Média das medidas de PCS (mm)	28
FIGURA 2 – Garrote de borracha	35

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Análise descritivas nos níveis séricos de creatinina nos pacientes do grupo controle	27
TABELA 2 – Comparação entre pacientes com ou sem doença renal crônica com relação a dados sociodemográficos.	33
TABELA 3 – Condição periodontal dos pacientes com ou sem doença renal crônica.	34
TABELA 4 – Escore OHIP-14 dos pacientes com ou sem doença renal crônica	35
TABELA 5 – Fluxo salivar e pH dos pacientes com ou sem doença renal crônica	36
TABELA 6 – Quantificação do óxido nítrico em soro e saliva dos pacientes com ou sem doença renal crônica	37

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

DCNT	- Doença Crônica Não Transmissíveis
DP	- Doença Periodontal
DRC	- Doença Renal Crônica
eNOS	- Óxido nítrico sintase endotelial
F	- Lesão de Furca
IgG	- Imunoglobulina G
IL-1beta	- Interleucina 1 beta
IL-6	- Interleucina 6
IL-8	- Interleucina 8
iNOS	- Óxido nítrico sintase induzida
IPV	- Índice de Placa visível
ISG	- Índice de Sangramento gengival
LEAC-UFPR	- Laboratório Escola de Análises Clínicas da UFPR
LPS	- Lipopolissacarídeo
NIC	- Nível Clínico de Inserção
nNOS	- Óxido nítrico sintase neuronal
NO	- Óxido Nítrico
NO ₂ -	- Nitrito
NO ₃ -	- Nitrato
NOS	- Óxido nítrico sintase
NOx	- Nitrato + NitritoÓxido nitrogênio
OHIP-14	- Oral Health Impact Profile-14
PCR	- Proteína C reativa
PESA	- Área de superfície periodontal epitelial
PISA	- Área de superfície periodontal inflamada
PS	- Profundidade de sondagem
PTH	- Paratormônio
RNS	- Espécies reativas de nitrogênio
ROS	- Espécies reativas de oxigênio
SS	- Sangramento à sondagem
SUP	- Supuração
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG - Taxa de Filtração glomerular
TNF-alfa - Fator de necrose tumoral alfa
UFPR - Universidade Federal do Paraná
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
JUSTIFICATIVA	17
OBJETIVOS	18
Objetivo geral.....	18
Objetivos específicos.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
DOENÇA PERIODONTAL	19
DOENÇA RENAL CRÔNICA	21
PERFIL INFLAMATÓRIO E PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA.....	22
ÓXIDO NÍTRICO	24
3 MATERIAL E MÉTODOS	26
POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	26
EXAME CLÍNICO DA DOENÇA PERIODONTAL	28
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL	30
COLETA DE SALIVA.....	30
QUANTIFICAÇÃO DE NITRITO E NITRATO	31
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
4 RESULTADOS	32
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CONDIÇÕES GERAIS DE SAÚDE	32
AVALIAÇÃO PERIODONTAL	33
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA POR MEIO DO QUESTIONÁRIO OHIP-14	
34	
SALIVA	35
QUANTIFICAÇÃO DE NITRITO E NITRATO	36
5 DISCUSSÃO	37
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
7 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	43
ANEXO 1 – PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA DA UFPR.....	54
ANEXO 2 – CHECKLIST STROBE	57
ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA – MODIFICADO DO	
ORAL HEALTH IMPACT PROFILE (OHIP-14)	59

ANEXO 4 – PLANILHA DO MICROSOFT EXCEL – ÍNDICE PISA E PESA.....60

1 INTRODUÇÃO

Em condições de saúde, os tecidos periodontais apresentam inflamação subclínica, que consiste num estado inflamatório permanente com expressão seletiva e discreta de quimiocinas e citocinas, o que guia a infiltração dos neutrófilos no epitélio juncional e no controle da invasão tecidual de bactérias do biofilme. Este mecanismo de defesa é uma importante estratégia para a manutenção da homeostase. Quando o desafio microbiano excede a capacidade de defesa do hospedeiro, ocorre a transição saúde-doença e a inflamação se torna aumentada, o que caracteriza a doença periodontal (VAN DYKE, BARTOLF & REYNOLDS, 2020).

A doença periodontal (DP) é considerada uma doença infecto-inflamatória multifatorial associada a biofilme disbiótico, e é ocasionada por um desequilíbrio entre patógenos e a resposta imune do hospedeiro (CATON et al., 2018; LINDHE et al., 6^o edição. 2015). O processo inicial da doença consiste na inflamação dos tecidos de proteção do periodonto, o que caracteriza a gengivite. Se não controlada, a gengivite pode evoluir para a periodontite, cuja principal característica é a perda de inserção clínica e a reabsorção do osso alveolar. Ocorre a formação de bolsa periodontal, o ambiente torna-se anaeróbico e rico em produtos da degradação tecidual, com aumento na expressão de genes de virulência de bactérias periodontopatogênicas (VAN DYKE. 2020; VAN DYKE, BARTOLF & REYNOLDS, 2020. Na ausência de tratamento, este processo pode levar à perda do elemento dentário (PEYYALA & EBERSOLE, 2013).

Apesar da natureza local da doença periodontal, a infecção que se associa à bolsa periodontal pode desencadear um processo inflamatório além do periodonto (VAN DYKE et al., 2013). É bem estabelecida a relação entre inflamação periodontal e demais condições sistêmicas, como doenças cardiovasculares (AGUILERA et al., 2020; SANZ et al., 2020), diabetes melito (GENKO & BORNGNAKKE, 2013), doença de Alzheimer (MA et al., 2022), doença renal crônica (DESCHAMPS-LENHARDT et al., 2018), alteração nas pressões arterial e intracraniana (BALZER et al., 2022), entre outros. Uma possível explicação para estas relações é o fato de a periodontite gerar inflamação sistêmica de baixo grau, o que pode influenciar no desenvolvimento de demais comorbidades (HAJISHENGALLIS & CHAVAKIS, 2021). Adicionalmente, a doença periodontal faz parte do grupo das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) e compartilha com estas determinantes sociais e fatores de

risco que são responsáveis por cerca de dois terços das mortes, como doença cardiovascular, diabetes, câncer e doenças respiratórias crônicas (TONETTI et al., 2017; EZZATI & RIBOLI, 2012).

A doença renal crônica (DRC) comumente também se associa a demais alterações sistêmicas como diabetes e hipertensão, e a maioria dos pacientes acometidos apresenta inflamação periodontal (DESCHAMPS-LENHARDT et al., 2017). A doença renal crônica é caracterizada pela limitação ou incapacidade dos rins de realizarem a filtragem dos resíduos metabólicos do sangue (KITAMURA et al., 2019). Adicionalmente, a periodontite pode promover uma piora na DRC por meio do aumento de citocinas e estresse oxidativo, bem como o perfil inflamatório que caracteriza a DRC se associa a piora da condição bucal (LI et al., 2021). No entanto, mais evidências são necessárias para a melhor compreensão da relação entre as doenças periodontais e a doença renal crônica.

Diante desse contexto, o objetivo desse estudo é avaliar a condição periodontal, a saliva e a qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica (em tratamento de diálise ou hemodiálise) comparados com um grupo controle sem doença renal crônica.

JUSTIFICATIVA

A doença renal crônica é um problema global de saúde pública e prevalente no Brasil. As complicações sistêmicas e orais da DRC são diversas e podem influenciar negativamente a qualidade de vida desses pacientes (AGUIAR et al., 2020).

A doença periodontal é considerada um indicador de risco para diversas doenças sistêmicas. Assim, um correto diagnóstico e um tratamento periodontal adequado apresentam importante papel na progressão de doenças crônicas como diabetes melito, doenças cardiovasculares bem como a DRC. A identificação de marcadores da doença periodontal e aqueles em comum com a DRC possibilitam um diagnóstico precoce e colaboram para prevenção de riscos. Diante disso, há necessidade de aprofundar o conhecimento sobre a doença periodontal e os marcadores inflamatórios da DRC.

Por fim, o desenvolvimento de estudos em ambiente hospitalar em pacientes com DRC, em que se aborda a autopercepção da saúde bucal, traz à tona a

complexidade da qualidade de vida que está intimamente relacionada aos aspectos comportamentais e à saúde bucal. Uma perspectiva interdisciplinar pode auxiliar no planejamento e implementação de políticas públicas, direcionar melhores tratamentos, e colaborar com outros estudos, o que contribuiu para a redução dos danos causados por doenças crônicas a fim de melhorar as condições de saúde geral e bucal da população.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a condição periodontal, a saliva e a qualidade de vida de pacientes com e sem doença renal crônica.

Objetivos específicos

- Verificar parâmetros clínicos periodontais: Índice de Placa Visível (IPV); Índice de Sangramento gengival (ISG); Nível Clínico de Inserção (NCI); Profundidade de Sondagem (PS); Sangramento à Sondagem (SS); Supuração (SUP); Lesão de Furca (F); *Periodontal Inflamed Surface Area* / Área de Superfície Periodontal Inflamada (PISA) e *Periodontal Epithelial Surface Area* / Área de Superfície Epitelial Periodontal (PESA);
- Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal por meio do questionário OHIP-14;
- Analisar o pH e o fluxo salivar;
- Quantificar os níveis de nitrato e nitrito na saliva e no soro.

2 REVISÃO DE LITERATURA

DOENÇA PERIODONTAL

A saúde periodontal pode ser encontrada na forma de uma inflamação de “vigilância” de baixa intensidade e sem fatores inflamatórios exacerbados. A falha ao controlar o biofilme associado à margem gengival dos dentes pode resultar no início de uma leve inflamação formada pela interação entre o biofilme e a resposta do hospedeiro nos tecidos do periodonto de proteção (gengiva marginal livre e inserida); tal quadro caracteriza a gengivite (VAN DYKE, BARTOLF & REYNOLDS, 2020). A gengivite é uma lesão inflamatória associada à perda de colágeno, porém é reversível após o controle do fator causador da inflamação. A gengivite divide-se em duas categorias: induzida por placa ou não induzida por placa. Essa inflamação tem a característica de permanecer na gengiva e não se estender para os demais tecidos do periodonto. Quando é feito tratamento adequado, a resolução da inflamação não deixa sequelas (IAIN et al., 2018; MAURIZIO et al., 2015).

Se essa inflamação não for controlada, pode ocorrer envolvimento dos tecidos de sustentação (osso alveolar, cemento radicular e ligamento periodontal), o que caracteriza a periodontite (COCHRAN, 2008). A periodontite é definida como uma doença inflamatória multifatorial associada a biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental (CATON et al., 2018). A interação entre patógeno e hospedeiro induz a liberação de quimiocinas, citocinas e proteinases, com destaque para IL-1 β , IL-8 e IL-6, enquanto a resposta imune inata ativa os linfócitos B e T (ALBIGER & BAY, 1975). Esse processo inflamatório, quando descontrolado, favorece a reabsorção óssea alveolar. A forma mais severa da doença periodontal acomete uma crescente parcela da população mundial. Sua prevalência varia de 11% (KASSEBAUM et al., 2014; NAZIR et al., 2020) a 19% (WHO, 2022), o que corresponde a cerca de 743 milhões (KASSEBAUM et al., 2014; NAZIR et al., 2020) a 1 bilhão de pessoas (WHO, 2022); tais dados são preocupantes e tornam a doença periodontal um grande desafio para a saúde pública (KASSEBAUM et al., 2014; WHO, 2022).

A periodontite faz parte do grupo das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) – que são conhecidas como doenças crônicas associadas a fatores fisiológicos, genéticos, comportamentais e até mesmo ambientais – e compartilha

determinantes sociais e fatores de risco com as principais DCNT. Estas são responsáveis por cerca de dois terços das mortes, como doença cardíaca, diabetes, câncer e doença respiratória crônica (TONETTI et al., 2017). Uma das explicações para essa relação com doenças sistêmicas é a presença de disfunção endotelial nos pacientes com periodontite (HIGASHI et al., 2008; HIGASHI et al., 2009; MERCANOGLU et al., 2004). A disfunção endotelial é o primeiro sinal de alterações cardiovasculares e estaria no cerne da relação entre doença periodontal e alterações sistêmicas. Adicionalmente, estudos observacionais demonstram relação entre a doença periodontal (DP) e a doença renal crônica (DRC) (FISHER et al., 2008; PARSEGIAN et al., 2022; DEMBOWSKA et al., 2022). Os pacientes com essas doenças apresentam perfil hiperinflamado, expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias e disfunção endotelial (HELENIUS-HIETALA et al., 2019; LAMSTER et al., 2001), além de compartilharem outros fatores de risco como diabetes melito, hipertensão, obesidade e tabagismo (FISHER et al., 2008), que são por sua vez considerados fatores de risco para doenças cardiovasculares (HANSEN et al., 2018; WEBSTER et al., 2017).

O íntimo contato entre o epitélio da bolsa periodontal e o biofilme viabiliza que bactérias e seus produtos, especialmente LPS, desafiem o sistema imunológico. Este desafio ocorre primeiramente de forma local e, posteriormente, pode adentrar a circulação sanguínea de forma generalizada e atingir diversos órgãos, inclusive os rins (EBERSOLE & TAUBMAN, 1994). Já foi demonstrada a associação entre níveis elevados de IgG contra periodontopatógenos como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, em pacientes com função renal prejudicada (KSHIRSAGAR et al., 2007; KIM et al., 2017).

Na literatura, estudos mostram que pacientes com DRC, em situação de diálise peritoneal ou hemodiálise, apresentam pior estado periodontal, alto acúmulo de biofilme, sangramento gengival, maiores perdas de inserção e de osso alveolar comparados a pacientes que não apresentam a DRC (IOANNIDOU et al., 2010; LINS et al., 2017; RIELA, 2010; BASTOS et al., 2011; NYLUND et al., 2017; DEMBOWSKA et al., 2022), o que pode ser parcialmente explicado pelo estado inflamatório sistêmico aumentado. Além da piora na condição periodontal, outras alterações bucais são observadas em pacientes com DRC, como xerostomia, sensação de gosto amargo na boca e alterações do paladar (HELENIUS-HIETALA

et al., 2019). Assim, torna-se imprescindível o acompanhamento odontológico desses pacientes.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma lesão renal com perda progressiva e irreversível das funções renais, podendo ser glomerular, tubular ou endócrina (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2017). É caracterizada por níveis químicos sanguíneos anormais e aumentados de ureia, creatinina e potássio, ao passo que cálcio e calcitriol encontram-se diminuídos. Adicionalmente, o sangue torna-se moderadamente ácido e diminuição nos níveis de hemoglobina é um achado comum, o que pode levar a um quadro de anemia (National Kidney Foundation, 2002).

A DRC possui 5 estágios do processo da lesão: estágio 1 (pouca) – os rins funcionam bem, porém já apresentam sinais de lesão. Pode-se observar proteínas ou sangue na urina e taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 90 mL/min; estágio 2 (leve) – caracterizado por uma leve diminuição da filtração, apresentando uma lesão e TFG de 60-89 mL/min; estágio 3 – há diminuição moderada da filtração e além da lesão, há alterações laboratoriais e TFG de 30-59 mL/min; estágio 4 (grave) – há diminuição avançada da TFG (entre 15 e 29 mL/min), é um quadro com lesão, alterações laboratoriais e sintomas (como edemas nas regiões dos olhos, pernas e pés; aumento na pressão arterial; diabetes fora da meta terapêutica; anemia; sonolência e cansaço; dores ou desconforto ao urinar; dor na região dos rins; mudança na coloração da urina; náuseas e vômitos); e por último o estágio 5 – considerado a falência renal com TFG menor do que 15 mL/min (MOSS et al., 2004; National Kidney Foundation, 2002). Na fase terminal de insuficiência renal crônica (estágio 5), os rins são incapazes de manter a homeostase do paciente e é necessário terapia de substituição em forma de diálise ou transplante renal (ROMÃO JR, 2004).

Além disso, os pacientes com DRC apresentam respostas imunes e humorais suprimidas. A hemodiálise é um tratamento que visa melhorar os sintomas causados pelo acúmulo de substâncias tóxicas não filtradas e eliminadas pelos rins (BALBO et al., 2007). Estima-se que há 122.825 pacientes em tratamento dialítico no Brasil, um

número praticamente triplicado comparado ao senso de 2000 (WEBSTER et al., 2017). A taxa de mortalidade é de 19,5% ao ano (NEVES et al., 2020).

A DRC pode estar associada a diversas condições sistêmicas como diabetes melito, hipertensão descompensada, glomerulonefrite crônica, obstrução do trato urinário, uso crônico de medicamentos e exposição a agentes ambientais como chumbo, mercúrio e cromo. Entretanto, diabetes melito e hipertensão arterial são os principais fatores encontrados (WEBSTER et al., 2017; KIM et al., 2017). Os sintomas se desenvolvem tardiamente e, à medida que a insuficiência renal progride, os resíduos metabólicos se acumulam no sangue, o que potencializa os sintomas como poliúria, oligúria, emagrecimento e distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico. Nas formas avançadas, pode haver alterações ósseas, na acuidade mental, alterações da pressão intra-ocular e cardíacas (EDDY, 2005). O diagnóstico pode ser realizado por exames de sangue e de urina, como dosagem da ureia e creatinina, os quais confirmam a diminuição da função renal; bem como ultrassonografia, para análise da morfologia renal (CHARLES et al., 2020).

O caminho natural da DRC é caracterizado pela fibrose glomerular e/ou túbulo-intersticial, lesão capilar peritubular por hipóxia e perda de funcionamento dos néfrons por esclerose glomerular e atrofia tubular (EDDY, 2005). A diminuição da função renal leva a muitas alterações no organismo, levando a ruptura das funções endócrinas e metabólicas, distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos, além de redução do volume e aumento da concentração da urina. Ocorre acidose, diminuição na produção de glóbulos vermelhos, e consequente anemia. Os tratamentos são mudanças nutricionais e medicamentos (anti-hipertensivos; anticoagulante; diurético; corticoide; vitaminas; suplemento de cálcio; entre outros) para indivíduos ambulatoriais com DRC com objetivo de retardar o declínio da função renal. Para estágios avançados, preconiza-se diálise ou transplante renal (MCPHEE et al., 2014).

PERFIL INFLAMATÓRIO E PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA

A literatura destaca o papel da inflamação subclínica na progressão das doenças crônico-degenerativas (SULIMAN & STENVINKEL, 2008; TAVARES et al., 2022). Sugere-se uma relação proporcional entre os níveis de mediadores inflamatórios com os estágios da doença (OBERG et al., 2004; STENVINKEL et al.,

2005; TAVARES et al., 2022). Pacientes que realizam hemodiálise comumente apresentam um aumento na Proteína C Reativa (PCR) em soro, a qual é um importante biomarcador inflamatório (BLICHARZ et al., 2008). Adicionalmente, ureia e creatinina, resíduos metabólicos normalmente filtrados pelos rins, ficam aumentados na corrente sanguínea, o que se associa a imunodeficiência (PALLOS et al., 2015). Dessa forma, a deterioração das funções renais tem sido associada ao aumento dos níveis de PCR bem como de citocinas circulantes (CATON et al., 2018; STREETZ et al., 2001). Neste processo fisiopatológico da progressão da doença renal, a participação dos mecanismos inflamatórios estão sendo cada vez mais detectados (RUIZ-ORTEGA et al., 2001; STENVINKEL et al., 2021). Dentre as citocinas pró-inflamatórias associadas à fisiopatologia da DRC, tem-se dado ênfase a IL-1beta, IL-6 e TNF-alfa (STREETZ et al., 2001; TBAHRITI et al., 2013).

Como exposto previamente, os pacientes com DRC além de apresentarem diversas complicações sistêmicas, apresentam maior prevalência de desordens orais como: acúmulo de biofilme e cálculo, xerostomia, estomatite urêmica, aumento gengival (TAVARES et al., 2020; RUOUKONEN et al., 2018) e doença periodontal (DESCHAMPS-LENHARDT et al., 2017).

A DP contribui para um perfil de inflamação sistêmica do hospedeiro pelo aumento de citocinas, especialmente IL-6, IL-8, IL-1beta e TNF-alfa (AKRAM et al., 2016). Por outro lado, a redução da carga bacteriana e redução da inflamação atingidos pelo tratamento periodontal tendem a melhorar a função renal (BAHEKAR et al., 2007) bem como reduzir a inflamação sistêmica. Porém, as evidências científicas fornecidas pela literatura até o momento são consideradas insuficientes (BORGNAKKE, 2013; LINDEN et al., 2013) e mais estudos são necessários para a compreensão da relação entre a periodontite e a DRC, a fim de se obter um melhor direcionamento para o tratamento desse grupo de pacientes.

Como anteriormente exposto, a DP faz parte das DCNT e se associa a disfunção endotelial que é o primeiro sinal de alterações cardiovasculares. A literatura também mostra a presença de disfunção endotelial nos pacientes com DRC (DÜSING et al., 2021; DUNI et al., 2019), o que pode sugerir uma aproximação entre a patogenia de ambas as doenças: DRC e DP (MERCANOGLU et al., 2004; PARSEGIAN et al., 2022). A disfunção endotelial é a redução da capacidade vasodilatadora do vaso sanguíneo, sendo definida como uma alteração do relaxamento vascular dependente do endotélio, que exerce função determinante no

controle de homeostase vascular, participa da regulação de sinais intracelulares, permeabilidade e tônus vascular, cascata de coagulação e angiogênese. A importância das células endoteliais em um processo inflamatório é dado pelo fato de que o endotélio seja capaz de estimular as moléculas de adesão que ativam a adesão dos leucócitos na sua superfície (HIGASHI et al., 2008; HIGASHI et al., 2009). Outra característica da disfunção endotelial é a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), o que compromete diretamente a funcionalidade do músculo liso vascular (MENDES et al., 2014).

ÓXIDO NÍTRICO

O processo de inflamação e função endotelial é influenciado também pela produção do Óxido Nítrico (NO). Além de o NO ser um fator de estresse oxidativo, também é um mediador inflamatório e nos rins tem um papel importante nos processos de liberação de renina, regulação do líquido extracelular, glomerular e medular (ORTIZ & GARVIN, 2002; LI et al., 2021). O NO é uma molécula com várias funções patológicas e fisiológicas como agente vasodilatador, antiagregante plaquetário, atua na transmissão neural e na imunomodulação, e pode ainda ter ações endócrinas, autócrinas e parácrinas. Além disso, possui papel na imunoregulação da inflamação e em mecanismos de autoimunidade; é um gás produzido por células e também é um radical livre (ROMAN-TORRES et al., 2016). A formação do NO ocorre pela reação química da conversão dos aminoácidos de L-arginina para a L-citrulina, reação que é catalisada pela enzima óxido nítrico-sintase (NOS). A NOS é encontrada em três isoformas distintas: duas isoformas geralmente classificadas como constitutivas – neuronal (nNOS) e endotelial (eNOS) – e uma isoforma cuja expressão ocorre principalmente por estímulos inflamatórios, a NOS induzida (NOS). A produção do NOx ocorre em células do endotélio vascular e células musculares lisas, e sua atuação se dá no endotélio, macrófagos, neutrófilos, miocárdio, mucosa gastrointestinal e rins (CERQUEIRA & YOSHIDA, 2002; KONTUREK & KONTUREK, 1995).

A L-arginina é considerada um aminoácido e é utilizada no ciclo da ureia e na síntese de creatinina, existe uma neo-síntese desse aminoácido nos tubos proximais dos rins a partir da citrulina (KONTUREK & KONTUREK, 1995). Nos rins, o papel do NO é de regular a liberação de renina tubuloglomerular, regular o líquido

extracelular, glomerular e medular (ORTIZ & GARVIN, 2002). Dentro do sistema renal é possível que ocorram algumas condições que possam aumentar os níveis do NO que são: glomerulonefrite, insuficiência dos rins, nefropatia por obstrução ou por radiocontraste e até mesmo por rejeição a transplantes (WILCOX, 2005).

Rezaei & Mohhamadi (2018) compararam o óxido nítrico salivar de pacientes com ou sem DRC antes e depois do tratamento de hemodiálise; os autores observaram que os níveis de NO dos pacientes com a doença foram maiores do que no grupo controle. Porém, observou-se também que a hemodiálise tem um efeito significativo na diminuição do nível salivar de NO dos pacientes com DRC. Portanto, sugere-se que o tratamento de hemodiálise tenha um papel importante na redução dos níveis salivares de NO dos pacientes com DRC.

Outra condição que modula a biodisponibilidade de NO é a DP. Assim como na DRC, estudos mostram que o desequilíbrio de radicais livres do NO e antioxidantes da saliva podem desencadear doenças bucais nos pacientes com DRC que estão expostos ao estresse oxidativo (JIMÉNEZ et al., 2001; BRENNAN et al., 2000; RAHMANI et al., 2015). Há uma associação positiva entre iNOS e DP. O desafio microbiano que ocorre durante a DP se associa a aumento na isoforma iNOS, o que pode colaborar para a evolução da doença e prejudicar os tecidos adjacentes (PARWANI et al., 2012). A fim de estudar o papel do NO na doença periodontal, Parwani et al., (2012) em um estudo caso-controle e intervencional avaliaram os níveis salivares de pacientes com e sem DP e verificaram que os níveis de NO foram mais elevados nos pacientes com a doença do que em pacientes saudáveis; ainda, pacientes com periodontite apresentaram maior biodisponibilidade de NO do que pacientes com gengivite. Os autores mostram ainda que quanto maior a profundidade de sondagem (PS) maiores são os níveis de NO saliva. Adicionalmente, neste mesmo estudo é verificada uma diminuição nos níveis de NO após a terapia periodontal, porém os níveis continuam mais altos comparados com o grupo controle.

A produção de NO também envolve o ciclo entero-salivar em que ocorre a conversão do nitrato (NO_3^-) em nitrito (NO_2^-). O nitrato é encontrado em alimentos, tanto frescos como industrializados, ao passo que o nitrito é produzido pela redução do nitrato. Porém, tanto nitrito quanto nitrato não se acumulam no organismo humano e são eliminados por meio da urina, sendo que aproximadamente 25% do NO_3^- é captado pelas glândulas salivares e o concentrado da saliva pode chegar até

20 vezes mais do que no soro (HOBBS et al., 2013; KOCH et al., 2016; FERNANDES et al., 2023; ROMAN-TORRES et al., 2016; WILLIAMS et al., 2020).

O ciclo entero-salivar do nitrato ocorre da seguinte maneira: alguns vegetais, como beterraba e folhas verdes, apresentam altas concentrações de nitrato. Na cavidade bucal, o nitrato derivado da dieta verde é reduzido a nitrito por intermédio das bactérias anaeróbicas presentes em boca. Seguindo o circuito, o nitrito vai para o estômago, no qual uma parte converte-se em NO devido ao ambiente ácido, e a outra parte é absorvida no intestino que alcança a circulação sistêmica, levando a um aumento da concentração de NO na corrente sanguínea por ação de diferentes proteínas, onde é considerada uma interação que envolve oxigênio molecular e metais como cobre, ferro e manganês. Nitrato e nitrito que não foram convertidos são eliminados pelos rins através da urina. Por fim, o transporte do nitrato e nitrito ocorre na corrente sanguínea, originados da produção de NO, são levados de forma ativa do sangue para as glândulas salivares e deste modo é reiniciando o ciclo entero-salivar (LUNDBERG et al., 2008; HOBBS et al., 2013; ROMAN-TORRES et al., 2016; FERNANDES et al., 2023).

3 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná (UFPR) (protocolo 47614321.1.0000.0102) (Anexo 1).

Este estudo se baseou no *checklist* STROBE (*Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), (Anexo 2).

POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por 2 grupos: pacientes com doença renal crônica (em tratamento de diálise peritoneal ou hemodiálise) – grupo caso – e um grupo controle de pacientes sem a doença renal crônica.

Foi realizado cálculo amostral com base nos valores salivares de óxido nítrico previamente descritos na literatura (Rezaei e Mohhamadi, 2018). Foram considerados os valores de média \pm SD de 44.45 \pm 26.89 μ mol/L para o grupo controle e 584,31 \pm 510,7 μ mol/L para o grupo com DRC. Para um poder de 95% com erro tipo

I de 5%, chegou-se ao tamanho amostral de 21 pacientes por grupo, utilizando-se o software GPower.

Foram incluídos 40 pacientes do grupo teste e 50 pacientes do grupo controle, totalizando 90 pacientes.

A população incluída consistiu em voluntários de ambos os sexos, a partir de 18 anos, com no mínimo 6 dentes em boca, que voluntariamente procuraram a Clínica Odontológica da Fundação Pró-Renal (Curitiba – Paraná) que apresentassem DRC (grupo caso – 40).

O grupo controle (50) foi composto por pacientes sem DRC e que procuraram a Clínica Odontológica da Universidade Federal do Paraná.

Cada paciente concordou em participar da pesquisa e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos pacientes fumantes ou ex-fumantes há menos de 5 anos, gestantes, pacientes que realizaram o tratamento periodontal nos últimos 3 meses ou que possuíssem algum comprometimento cognitivo que impedisse a colaboração no atendimento.

Para o grupo caso, foram excluídos pacientes em tratamento ambulatorial, uma vez que as alterações inflamatórias periodontais bem como alterações salivares neste grupo de pacientes são baixas. Para o grupo controle, alteração nos níveis sorológicos de creatinina, o que representaria alteração da função renal, foi considerado critério de exclusão. Sendo assim, realizamos uma parceria com o LEAC (Laboratório Escola de Análises Clínicas da UFPR) - UFPR, a fim de verificar a saúde renal neste grupo, vistas na tabela 1.

A faixa de normalidade ampla da creatinina sanguínea é de 0,6 a 1,3 mg/dL. Pacientes com doença renal crônica apresentam valores da creatinina acima de 1,5 ou 1,6 mg/dL (LEHNINGER et al., 2002).

TABELA 1 – Análise descritivas nos níveis séricos de creatinina nos pacientes do grupo controle.

Sexo	Valores normais	Valores anormais			Variável creatinina	Controle (n=50)
		Insuficiente leve	Insuficiente moderado	Insuficiente grave	Média ± SD	0.9092±0.2476
Homens	< 1,3 mg/dL	1,3 a 1,9 mg/dL	2 a 4 mg/dL	> 4 mg/dL	Mínimo	0.4200
Mulheres	< 1 mg/dL	1 a 1,9 mg/dL			Máximo	1.360
-	-	-	-	-	Mediana	0.9400

EXAME CLÍNICO DA DOENÇA PERIODONTAL

Todos os pacientes passaram por exame clínico periodontal. Foram sondados os seis sítios de todos os dentes presentes (mesio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mesio-palatino/lingual, palatino/lingual, disto-palatino/lingual) com a sonda periodontal milimetrada Carolina do Norte, por dois examinadores previamente treinados e calibrados. A calibração foi realizada intra e inter-examinador com o exame clínico de 2 voluntários em dois momentos com intervalos de 3 semanas entre o primeiro e o segundo exame. Os parâmetros avaliados foram profundidade clínica de sondagem, recessão gengival e perda clínica de inserção.

A análise de concordância das variáveis foi avaliada por meio de procedimento gráfico de Bland-Altman. Os cálculos foram realizados com o software GraphPad Prism (versão 8.01, Graph Pad Software, La Jolla California USA) como mostra a figura 1.

FIGURA 1 – Média das medidas de PCS (mm)

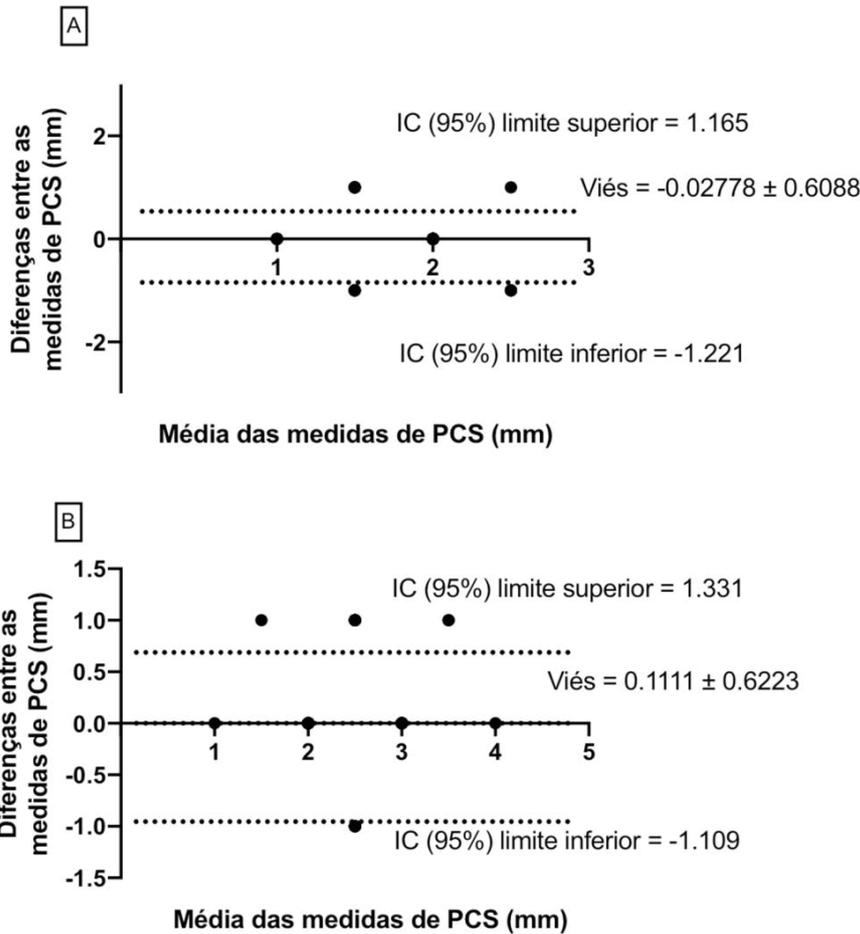


Fig. 1. Médias das medidas de PCS. A: Concordância intra-examinador de profundidade clínica de sondagem em dois momentos. Maioria dos pontos dentro do limite de concordância. Viés -0.02778 ± 0.6088 mm. Erro (viés) dentro da tolerância de reprodutibilidade aceitável (± 1.0 mm). Pontos sobrepostos. B: Concordância inter-examinador de profundidade clínica de sondagem em dois momentos. Maioria dos pontos dentro do limite de concordância. Viés 0.1111 ± 0.6223 mm. Erro (viés) dentro da tolerância de reprodutibilidade aceitável (± 1.0 mm). Pontos sobrepostos.

Foram verificados: Índice de Placa Visível (IPV); Índice de Sangramento gengival (ISG); Nível Clínico de Inserção (NCI); Profundidade de Sondagem (PS); Sangramento à Sondagem (SS); Supuração (SUP) e Lesão de Furca (F).

Adicionalmente, os parâmetros periodontais foram tabulados conforme descrito por Nesse et al, 2008 para cálculo dos índices PISA (*Periodontal Inflamed Surface Area / Área de Superfície Periodontal Inflamada*) e PESA (*Periodontal Epithelial Surface Area / Área de Superfície Periodontal Epitelial*). Esses índices têm a finalidade de mensurar, em mm^2 , a área de tecido periodontal inflamado a partir das áreas de superfície inflamada e epitelial, propondo quantificar o estado de

inflamação dentro das bolsas periodontais e demonstrar a correlação da área periodontal inflamada e indicadores inflamatórios.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL

Foi aplicado o questionário *Oral Health Impact Profile* (OHIP), que considera as consequências sociais dos problemas bucais de acordo com a percepção dos indivíduos afetados acerca de disfunções, desconfortos e incapacidades por problemas na boca nos últimos seis meses. Na sua versão abreviada e validada para a língua portuguesa, o OHIP-14 possui 14 questões, com respostas pontuadas numa escala de 0 a 4, sendo 0 = nunca; 1 = quase nunca; 2 = às vezes, 3 = quase sempre e 4 = sempre. As perguntas realizadas dividem-se em sete domínios: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, limitação física, limitação psicológica, limitação social e incapacidade (Anexo 3). O valor final do questionário OHIP-14 é obtido pela soma dos valores das 14 respostas. O escore dos domínios varia de 0 a 8 pontos e o escore total varia de 0 a 56 pontos, sendo que um escore maior indica um pior impacto dos problemas de saúde bucal na qualidade de vida. O tempo médio para responder o questionário é cerca de 5 minutos.

COLETA DE SALIVA

As amostras de saliva foram coletadas para quantificação de óxido nítrico, fluxo salivar e pH, que foi medido com um pHmetro de bolso. Foi utilizado pote esterilizado individual de 50 mL, no qual os pacientes foram instruídos a depositar a saliva em dois tempos: o primeiro tempo foi a saliva acumulada por 3 minutos (saliva não estimulada) e o segundo tempo foi a saliva estimulada com um garrote de borracha padronizado para todos os pacientes deste estudo. As coletas foram realizadas no período da manhã.

Com auxílio de uma micropipeta de 1000 µL, foram transferidos 200 µL de saliva estimulada para um eppendorf de 1,5 mL para a análise de NO. Em seguida as amostras foram armazenadas nos freezers -80°C. As amostras do grupo experimental foram armazenadas na Fundação Pró-Renal e do grupo controle na UFPR.

QUANTIFICAÇÃO DE NITRITO E NITRATO

A metodologia utilizada para a quantificação dos valores de NO_x já foi descrita detalhadamente (GRANGER et al., 1990), neste estudo foram utilizados saliva e soro dos voluntários. Basicamente, para a conversão do nitrato para nitrito, as amostras serão incubadas a 37°C durante 2 horas, em presença do nitrato redutase expressa em *Escherichia coli* cultivada em anaerobiose. Após o período de incubação, as amostras serão centrifugadas para a remoção da bactéria, sendo 100 µL do sobrenadante misturados com o mesmo volume de reagente de Griess (1% de sulfanilamida em 10% de ácido fosfórico/0,1% de alfa-naftil-etilenodiamina em água bidestilada) em placas de 96 poços para leitura a 540 nm num leitor de placas (leitor de ELISA). Curvas padrão de nitrito e nitrato (0 a 150 µM) serão realizadas simultaneamente. Finalmente, por meio de regressão linear, os valores serão expressos como µM de NO_x (nitrato e nitrito).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram testados quanto à normalidade. Dados paramétricos foram analisados por teste t de Student. Dados não paramétricos foram analisados por teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram analisadas por teste qui-quadrado. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo. Foi utilizado o software GraphPad Prism (La Jolla, CA, USA).

4 RESULTADOS

Os resultados apresentados referem-se a 40 pacientes do grupo teste (com DRC) e 50 pacientes do grupo controle (sem DRC). Os pacientes com DRC estavam em três diferentes modalidades de tratamento: tratamento ambulatorial, em diálise peritoneal ou em hemodiálise. Os pacientes em diálise e hemodiálise foram agrupados em um mesmo grupo devido à semelhança entre esses pacientes. Os pacientes em tratamento ambulatorial (n=4) foram excluídos em virtude de apresentarem características muito semelhantes (saliva e condição periodontal) aos pacientes do grupo controle. Todos os pacientes incluídos no grupo teste, em tratamento para a DRC, encontraram-se no estágio 5 da doença, o estágio grave.

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CONDIÇÕES GERAIS DE SAÚDE

O estudo incluiu um total de 90 voluntários; 40 pertencentes ao grupo com DRC e 50 pertencentes ao grupo controle sem DRC. As médias de idade, sexo e etnia podem ser consultadas na tabela 2.

Foi realizada anamnese e busca do histórico médico a fim de coletar dados sobre a DRC, duração da doença (no caso dos grupos experimentais), outras comorbidades (Tabela 2). Dentre os pacientes com DRC, 32% apresentaram diabetes, comparados com 2% no grupo controle. Hipertensão foi observada em 80% dos pacientes com DRC, comparados com 12% no grupo controle.

TABELA 2 – Comparação entre pacientes com ou sem doença renal crônica com relação a dados sociodemográficos.

Variável	Controle (n=50)	DRC (n=40)	p value
Idade (media ± SD)*	43.38 ± 15.56	47.88 ± 14.45	0.15
Sexo n (M/F)^	50(23/27)	40(31/9)	0.0024
Cor (branco/pardos ou pretos)^	40/10	25/15	0.065
n (%) Diabetes	1 (2%)	13 (32%)	< 0.0001
n (%) Hipertensão	6 (12%)	32 (80%)	< 0.0001

* Distribuição normal dos dados foi verificada pelo teste Kolmogorov-Smirnov; dados analisados por teste t. ^ Dados analisados por teste qui-quadrado.

AVALIAÇÃO PERIODONTAL

Foram utilizadas duas formas de avaliação da inflamação periodontal neste estudo. A primeira foi a atual classificação das doenças periodontais, (PAPAPANOU et al., 2018), que forneceu dados de Grau, Estágio e Extensão da periodontite (Tabela 3).

A segunda forma foi o uso dos índices que quantificam a área de inflamação de tecido periodontal em cada paciente. Foi utilizado o índice PISA (*Periodontal Inflamed Surface Area / Área de Superfície Periodontal Inflamada*), e o índice PESA (*Periodontal Epithelial Surface Area / Área de Superfície Periodontal Epitelial*) (NESSE et al., 2008). Foram calculados os valores dos índices em mm² a partir de dados do exame clínico periodontal repassados para uma planilha do Microsoft Excel (Anexo 4), de acordo com o preconizado por Nesse et al., 2008.

O Anexo 4 mostra a planilha na qual é necessário preencher os valores de NIC e PS de cada dente dos pacientes para obter o valor de PISA, e os valores do SS de cada sítio para o total de PESA.

Os dados referentes à condição periodontal dos pacientes podem ser observados na tabela 3. Observa-se que o grupo com a DRC apresentou maior inflamação periodontal comparado com o grupo sem a DRC, comprovada com o índice de PISA. Além da inflamação, os pacientes do grupo teste apresentaram

piores índices de placa visíveis, menor número de dentes em boca e uma higiene bucal precária.

TABELA 3 – Condição periodontal dos pacientes com ou sem doença renal crônica.

Variável	Controle (n=50)	DRC (n=40)	p-valor
PISA (mm ²)*	48.91±97.63	168.2±218.1	0.0003
PESA (mm ²)#	782.4±322.5	939.2±511.1	0.174
Condição periodontal (n/%) [^]	Saúde: 37 / 74% Periodontite estágios I ou II: 7 / 14% Periodontite estágios III ou IV: 6 / 12%	Saúde: 1 / 3% Periodontite estágios I ou II: 15 / 37% Periodontite estágios III ou IV: 24 / 60%	<0.0001
Índice de placa visível (%)#	18.30±28.95	40.26±36.75	0.0002
Número de dentes em boca#	24.36±6.00	18.74±7.61	<0.0001
Escovação (n) [^] (até 2x/3x ou mais)	16/34	17/23	0.3044
Uso do fio dental (n) [^] (não/sim)	24/36	30/10	0.0094

Dados expressos em média ± desvio padrão.

*Amostra apresentou distribuição não normal. Os dados foram transformados e analisados por teste t.

#Amostra grupo controle apresentou distribuição não normal; após transformar, continuou não normal. Feito teste não-paramétrico Mann-Whitney.

[^] Dados analisados por qui-quadrado.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA POR MEIO DO QUESTIONÁRIO OHIP-

14

Foi possível observar que os pacientes com DRC apresentam uma preocupação semelhante ao grupo controle para com a sua saúde bucal. A tabela 4 mostra os parâmetros do questionário tanto do grupo experimental quanto do grupo controle.

Mesmo com a piora na condição periodontal dos pacientes com a doença renal crônica, esses pacientes não apresentam diferença em relação a limitações,

desconfortos e incapacidades. Porém o grupo teste apresenta um score maior comparado com o controle.

TABELA 4 – Escore OHIP-14 dos pacientes com ou sem doença renal crônica.

Escore OHIP-14 média ± SD (95% CI)	Controle	Doença Renal Crônica	p valor
Escore OHIP-14 total	7.94 ± 7.40 (5.83 ± 10.04)	8.51 ± 6.24 (6.58 ± 10.43)	0.32
Limitação funcional	0.60 ± 0.92 (0.33 ± 0.86)	0.61 ± 0.94 (0.38 ± 0.96)	0.58
Dor física	2.20 ± 1.53 (1.76 ± 2.63)	2.14 ± 1.59 (1.64 ± 2.63)	0.99
Desconforto psicológico	1.90 ± 0.27 (1.67 ± 2.76)	2.45 ± 0.37 (1.61 ± 3.12)	0.91
Comprometimento físico	0.78 ± 1.26 (0.42 ± 1.14)	0.79 ± 1.22 (0.41 ± 1.16)	0.81
Comprometimento psicológico	1.38 ± 1.73 (0.88 ± 1.87)	1.60 ± 1.65 (1.09 ± 2.11)	0.38
Comprometimento social	0.42 ± 1.01 (0.13 ± 0.70)	0.46 ± 0.95 (0.16 ± 0.76)	0.81
Deficiência	0.30 ± 0.70 (0.09 ± 0.50)	0.51 ± 1.12 (0.16 ± 0.85)	0.57

Os dados foram analisados por Mann-Whitney U-test e estão representados em média ± SD e os Intervalos de Confiança (CI) foram calculados.

SALIVA

A saliva coletada foi analisada quanto a fluxo salivar e pH. O fluxo salivar (g/min) foi realizado em dois tempos: o primeiro tempo com a saliva não estimulada por 3 minutos. Após a coleta da saliva não estimulada, esperamos 2 minutos para iniciarmos o segundo tempo para a coleta da saliva estimulada, no qual o paciente mastiga um garrote de borracha (Figura 2) por 5 minutos. Cada saliva foi armazenada e analisada em potes separados. O pH foi medido na saliva estimulada.

FIGURA 2 – GARROTE DE BORRACHA



Fig. 2. Garrote de borracha.

Neste estudo foi observado que o fluxo não estimulado de ambos os grupos não apresentou diferença estatística, mesmo com registros na literatura de que pacientes com DRC apresentam um fluxo reduzido por diversos fatores como xerostomia, medicamentos e dieta (BOSSOLA, 2019; KUMAR et al., 2020). Por outro lado, o fluxo salivar estimulado foi maior no grupo controle comparado com o grupo teste ($p=0.0065$).

O pH salivar foi semelhante em ambos os grupos. Esses resultados podem ser vistos na tabela 5.

TABELA 5 – Fluxo salivar e pH dos pacientes com ou sem doença renal crônica.

Variável			Controle (n=50)	DRC (n=40)	p-valor
Fluxo salivar não estimulado (g/min)			0.6814±0.4582	0.5898±0.3922	0.4005
Fluxo salivar estimulado (g/min)			1.335±0.6840	0.9462±0.6008	0.0065
pH			7.557±0.4414	8.421±2.113	0.4806

Dados expressos em média±SD.

Dados analisados por Mann-Whitney.

QUANTIFICAÇÃO DE NITRITO E NITRATO

Foi realizada uma parceria com a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) para esta análise, tanto do soro quanto da saliva dos voluntários de ambos os grupos. Na tabela 6 consta o resultado da quantificação entre os pacientes. Foi observado que no grupo DRC o NOx salivar e sérico estão aumentados em relação

ao controle. Uma vez que o consumo de folhas verdes e beterraba influencia nos níveis de nitrato e nitrito, este dado foi incluído.

TABELA 6 – Quantificação do óxido nítrico em soro e saliva dos pacientes com ou sem doença renal crônica.

Variável	Controle (n=47)	DRC (n=34)	p-valor
NOx salivar* (umol/L)	196.5±138.0	573.7±399.5	<0.0001
NOx soro^ (umol/L)	11.03±11.10	41.58±25.40	<0.0001
Dieta verde (sim/não)#	29/18	17/17	0.2941

* Dados apresentaram distribuição normal.

^ Dados apresentaram distribuição não normal e foram transformados.

*^ Dados expressos em média±SD e analisados por teste T.

Dados analisados por qui-quadrado.

5 DISCUSSÃO

Apesar das similaridades entre os indicadores de risco da DRC e da DP, ainda é necessário explorar a relação entre essas duas doenças com mais estudos clínicos. É sugestivo que ambas as doenças interfiram uma na outra, o que pode levar a uma piora tanto na condição renal quanto na saúde bucal dos pacientes afetados.

Pacientes em tratamento de diálise apresentam uma alta prevalência da doença periodontal, que por sua vez além de ser uma doença associada a biofilme disbiótico, também é uma condição inflamatória crônica e multifatorial (RUOSPO et al., 2014; CHEN et al., 2011; LANG & BARTOLD, 2018). A progressão da doença periodontal envolve aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e disfunção endotelial, o que influencia no agravamento das DCNT, sendo uma delas a doença renal crônica (GURAV, 2014).

A literatura mostra que pacientes com DRC apresentam pior estado periodontal, maiores perdas de inserção e de osso alveolar comparados a pacientes não doentes, além de ser responsável pela deterioração mais rápida da função renal (IOANNIDOU et al., 2010; LINS et al., 2017; RIELA, 2010; KOPIC et al., 2019). Tais dados convergem com nossos achados. O grupo de pacientes com DRC apresentou maior inflamação periodontal quando comparado ao grupo controle ($p<0.05$) comprovada pelos índices PISA e PESA ($p<0.05$). O grupo DRC apresentou, ainda,

piores índices de placa visível ($p < 0.05$) bem como menor número de dentes em boca ($p < 0.05$), o que reforça a necessidade de atendimento odontológico aos pacientes com DRC.

A doença renal crônica é caracterizada por uma lesão renal que dificulta os rins de realizarem suas funções normais, podendo apresentar uma taxa de filtração glomerular de $< 15 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ no estágio mais avançado da doença (CHEN et al., 2019). A literatura mostra que a má higiene bucal é mais precária em pacientes que estão nos estágios mais avançados da doença renal, ao passo que nos estágios iniciais (estágios 1 e 2) os pacientes estão mais aptos a efetuar as rotinas de higiene bucal com mais facilidade (LEVEY et al., 2003). Neste estudo, o grupo teste foi composto por pacientes com a DRC no estágio 5 ($n = 40$), com a TFG (taxa de filtração glomerular) diminuída. Má higiene bucal foi um achado frequente, com IPV de 40.26 ± 36.75 no grupo teste. O grupo controle apresentou IPV de 18.30 ± 28.95 ($p < 0.05$). Adicionalmente, os pacientes com DRC apresentaram menor número de dentes em boca ($p < 0.05$). Quase todos os pacientes do grupo DRC apresentaram periodontite – apenas um paciente estava com o periodonto saudável. No grupo controle, a proporção de pacientes com periodontite foi de 26% ($p < 0.05$).

Durante a periodontite, espécies reativas de oxigênio (ROS) – produzidas principalmente em decorrência da hiperatividade de neutrófilos – podem exceder a capacidade do sistema de defesa antioxidante, o que se associa a danos teciduais. Desse modo, a resposta inflamatória decorrente da periodontite se associa a aumento do estresse oxidativo local e sistêmico (WANG Y et al., 2017). O estresse oxidativo apresenta íntima relação com a resposta inflamatória e apresenta papel importante na progressão de diversas doenças inflamatórias (WANG Y et al., 2017; MITTAL ET AL, 2014).

As espécies reativas de oxigênio (ROS) podem atuar tanto como moléculas sinalizadoras quanto mediadoras da inflamação. Superóxido pode rapidamente combinar-se com óxido nítrico e formar espécies reativas de nitrogênio (RNS), como o peroxinitrito, que é cerca de três a quatro vezes mais rápido que a dismutação do superóxido pela superóxido dismutase. Por sua vez, as RNS induzem estresse nitrosativo, o que aumenta a inflamação mediada pelas ROS (MITTAL ET AL, 2014).

O óxido nítrico apresenta importantes atividades anti-inflamatórias, que são mediadas por modulação do rolamento e adesão de neutrófilos no endotélio (DAT ET AL, 2006). Pacientes com DP apresentam maiores níveis de NO salivar

comparados com pacientes sem a doença (PS et al., 2011; WADHWA et al., 2013; SUNDAR et al., 2013). Adicionalmente, pacientes em tratamento de hemodiálise também apresentam aumento de NO salivar. Tais níveis são reduzidos após hemodiálise, mas permanecem elevados comparados a grupo controle sem doença renal crônica (Rezaei & Mohhamadi (2018).

Associação positiva entre a excreção de nitrato e a função renal também já foi demonstrada em estudo observacional (WILLIAMS et al., 2020). Em um estudo que envolveu 45 pacientes, os autores observaram que a excreção de nitrato parece diminuir à medida que a função renal decresce. No presente estudo, observamos que os níveis de NOx tanto na saliva quanto no sangue dos pacientes com DRC foram mais elevados (3 vezes maiores) do que no grupo controle ($p < 0.05$).

Além das condições anteriormente expostas, os pacientes em terapia renal também apresentam alterações salivares, frequentemente acompanhada de halitose, sensação de queimação na língua e xerostomia (LÓPEZ-PINTOR et al., 2017). Tal fato pode ser parcialmente explicado por questões comportamentais. Os pacientes que realizam hemodiálise apresentam pouco cuidado com a higiene bucal, geralmente em virtude da alta carga de sessões de hemodiálise e demandas relacionadas ao tratamento renal, o que torna a saúde bucal dos pacientes que realizam esse tratamento geralmente pior quando comparados com pacientes sem doença renal (SCHMALZ et al., 2016; TAVARES et al., 2022).

Em convergência com os dados sobre a xerostomia, os pacientes com DRC apresentaram fluxo salivar reduzido ($p < 0.05$), o que pode ser associado à baixa ingestão hídrica, medicamentos utilizados, alterações das glândulas salivares e doença glomerular pela uremia (BOTS et al., 2004; MIGUEL et al., 2006; TAVARES et al., 2022).

Outra alteração também comumente observada é um pH salivar mais alcalino nos pacientes com DRC (DAVIDOVICH et al., 2005; MATINS et al., 2006; BOTS et al., 2004). Isso se dá pela influência de fatores como a ureia, medicamentos (diuréticos; gástricos; antidepressivos) e dieta rica em alimentos verdes (DAVIDOVICH et al., 2005). Adicionalmente, o meio bucal mais alcalino favorece a progressão da DP (LACERDA et al., 2015). Em nosso estudo, os pacientes com DRC apresentaram uma tendência a apresentar pH mais alcalino, entretanto não houve diferença estatística.

Curiosamente, apesar da pior condição bucal demonstrada pelo maior índice PISA, maior índice de placa, menor número de dentes e redução do fluxo salivar, os pacientes do grupo DRC não apresentaram pior qualidade de vida relacionada à saúde bucal (mensurada pelo questionário OHIP-14) comparados ao grupo controle. Os respectivos escores médios foram de 8.51 ± 6.24 e 7.94 ± 7.40 . Tal achado pode ser explicado pela alta comorbidade que os pacientes com DRC já apresentam, o que não torna problemas com a saúde bucal algo tão incapacitante. Tal fato já foi anteriormente relatado (Tabesh et al., (2022)). Tabesh et al., 2022 mostraram que mesmo com a gravidade da DRC, estes pacientes são aptos de realizar suas atividades diárias, com exceção de pequenas mudanças em sua vida normal.

Os resultados obtidos neste estudo sugerem uma relação íntima entre a doença periodontal e a doença renal crônica, entretanto ainda há a necessidade de mais evidências acerca desta associação.

Espera-se que as análises apresentadas neste estudo possam fornecer uma compreensão melhor sobre a patogenia da doença periodontal e da doença renal crônica, o que poderá direcionar estudos futuros bem como fornecer melhores subsídios para protocolos de tratamento odontológico neste grupo de pacientes.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das similaridades entre os indicadores de risco da DRC e da DP, ainda é necessário explorar a relação entre essas duas doenças com mais estudos clínicos. É sugestivo que ambas as doenças interfiram uma na outra, o que pode levar a uma piora tanto na condição renal quanto na saúde bucal dos pacientes. Estudos demonstraram que pacientes com DRC apresentam pior estado periodontal, maiores perdas de inserção e de osso alveolar comparados a pacientes não doentes, além de ser responsável pela deterioração mais rápida da função renal (IOANNIDOU et al., 2010; LINS et al., 2017; RIELA, 2010; KOPIC et al., 2019). Tais dados convergem com nossos achados. O grupo de pacientes com DRC apresentou maior inflamação periodontal quando comparado ao grupo controle comprovada pelo índice PISA. O grupo DRC apresentou, ainda, piores índices de placa visível bem como menor número de dentes em boca, o que reforça a necessidade de atendimento odontológico aos pacientes com DRC.

Além da precária condição periodontal, foi possível observar outras alterações bucais nos pacientes com DRC, como xerostomia, evidenciado por um fluxo salivar reduzido, o que pode ser associado à baixa ingestão hídrica, medicamentos utilizados, alterações das glândulas salivares e a doença glomerular pela uremia (BOTS et al., 2004; MIGUEL et al., 2006). Também foi observada uma tendência a um pH salivar mais alcalino nestes pacientes, entretanto sem diferença estatística. Esses dados já foram descritos na literatura como uma característica comum dos pacientes com a DRC (DAVIDOVICH et al., 2005; MATINS et al., 2006; BOTS et al., 2004). Adicionalmente, o meio bucal mais alcalino favorece a progressão da DP (LACERDA et al., 2015).

A quantificação de NOx tanto na saliva quanto no soro apresentou-se aumentada entre os pacientes do grupo teste que possuem a doença renal crônica, demonstrando que o óxido nítrico pode estar presente em doenças inflamatórias, como a DRC.

Durante o andamento da pesquisa, tivemos algumas limitações em alguns tópicos como o tamanho amostral para algumas variáveis (OHIP-14 e pH); esperava-se observar correlação entre PISA, OHIP-14 e NOx; esperava-se correlação entre NOx salivar e NOx soro. Observou-se também maior número de homens no grupo com DRC.

Há um interesse crescente sobre a associação da DP com doenças sistêmicas, entretanto ainda há a necessidade de mais evidências acerca da relação entre a DP e a DRC. Os resultados até então obtidos neste estudo sugerem uma relação íntima entre essas duas doenças.

7 CONCLUSÃO

- Pacientes com DRC apresentam maior inflamação periodontal, com PISA e PESA aumentados ($p=0.0003$ e $p=0.174$, respectivamente);
- Os pacientes com a DRC apresentam maiores índices de placa visível comparados ao grupo controle ($p=0.0002$);
- A qualidade de vida relacionada à saúde bucal mensurada pelo questionário OHIP-14 foi semelhante à do grupo controle;
- O fluxo salivar não estimulado não apresentou diferença estatística entre os grupos, entretanto o fluxo estimulado foi menor no grupo com DRC ($p=0.0065$);

- O pH salivar apresentou uma tendência a ser mais alcalino no grupo com DRC, porém foi estatisticamente semelhante ($p=0.4806$);
- Os níveis de NOx na saliva e no soro foram maiores no grupo com DRC ($p<0.0001$) comparados com o grupo controle.

REFERÊNCIAS

- AGUIR LK, PRADO RR, GAZZINELLI A, MALTA DC. Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* 23;2020. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200044>
- AGUILERA EM, SUVAN J, BUTI J, CZESNIKIEWICZ-GUZIK M, RIBEIRO AB, ORLANDI M et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cadiovascular Research*. 116:28-29; 2020.
- AKRAM Z, ABDULJABBAR, T, ABU HASSAN MI, JAVED F & VOHRA F. Cytokine profile in chronic periodontitis patients with and without obesity: a systematic review and meta-analysis. *Disease Markers*, 2016. 2016 (2), 4801418.
- ALBIGER J & BAY I. Problems and proposals for recording gingivits and plaque. *International Dental Journal*. 1975. 25, 229-235.
- BAHEKAR A.A., SINGH S, SAHA S, MOLNAR J, ARORA R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007. 154: 830-837.
- BALBO BE, CAVALCANTE RM, ROMÃO JUNIOR JE, BARROS RT, ZATZ R, ABENSUS H. Profile of patients with end-stage renal disease before starting renal replacemnt therapy, derived from a Tertiary Nephrology Center. *J. Bras Nefrol*. 2007; 29(4):203-8.
- BALZER ER, KOC MS, DREWNOWSKI B, SANTOS FA, BARONI G, SCHUINSKI AFM, VELLOSO JCR. Preliminary assessment of the relationship between blood pressure and intracranial pressure in patients with different stages of chronic kidney disease. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 8, p. e39511831150, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i8.31150. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31150>. Acesso em: 19 sep. 2022.
- BASTOS JA, et al. Assessment of knowledge toward periodontal disease among a sample of nephrologists and nurses who work with chronic kidney disease not yet on dialysis. *J. Bras. Nefrol*, n. 33, p.431-435, 2011.
- BLICHARZ TM, RISSIN DM, BOWDEN M, HAYMAN RB, DI C, BHATIA JS. Use of colorimetric test strips for monitoring the effect of hemodialysis on salivar nitrite and uric acid in patients with end-stage renal disease: a proof of principle. *Clin Chem*. 2008. 54, 1473-1480.
- BORGNAKKE WS. Periodontitis may be associated with chronic kidney disease, but current evidence is insuficiente. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*. 2013. 13(3), 88-90.
- BOSSOLA M. Xerostomia in patients on chronic hemodialysis: An update. *Semin Dial*. 2019 Sep;32(5):467-474. doi: 10.1111/sdi.12821. Epub 2019 May 22. PMID: 31117154.

BOTS CP, BRAND HS, VEERMAN EC, VALENTIJN-BENZ M, VAN AMERONGEN BM, VALENTIJN RM, et al. Interdialytic weight gain in patients on hemodialysis is associated with dry mouth and thirst. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1662-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00933.x>. PMID:15458464.

BRENNAN PA, UMAR T, PALACIOS-CALLENDER M, et al. A study to assess inducible nitric oxide synthase expression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(6): 249-54. [<http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0714.2000.290602.x>] [PMID: 10890554].

CATON JG, ARMITAGE G, BERGLUNDH T, CHAPPLE ILC, JEPSEN S, KORNMAN KS, MEALEY BL, PAPAPANOU PN, SANZ M, TONETTI MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935. PMID: 29926489.

CERQUEIRA NF, YOSHIDA W B. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cir. Bras.*, n.6, v. 17, p. 417-423, 2002.

CHARLES C, FERRIS AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020 Dec;47(4):585-595. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.001. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33121630.

CHEN LP, CHIANG CK, PENG YS, HSU SP, LIN CF, HUNG KY. Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* **2011**, 57, 276-282.

CHEN TK, KNICELY DH, GRAMS ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA* **2019**, 322, 1294-1304.

CHUNG WC, KAO CC, HUANG CF, LEE CY, LU HK, WU MS. Effects of periodontal treatment in patients with Periodontitis and Kidney Failure: A Pilot Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, 19, 1533. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031533>.

COCHRAN DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J. Periodontol.* 2008 Aug; 79(8):1569-76.

DAL SD, MOREIRA AP, FREITAS A, SILVA JS, ROSSI MA, FERREIRA SH, AND CUNHA FQ. Nitric oxide inhibits neutrophil migration by a mechanism dependent on ICAM-1: role of soluble guanylate cyclase. *Nitric Oxide* 15: 77–86, 2006.

DAVIDOVICH E, DAVIDOVITS M, EIDELMAN E, SCHWARZ Z, BIMSTEIN E. Pathophysiology, therapy, and oral implications of renal failure in children and adolescents: an update. *Pediatr Dent.* 2005 Mar-Apr;27(2):98-106. PMID:15926286.

DEMBOWSKA E, JARON A, RASŁAWSKA-SOCHA J, GABRYSZ-TRYBEK E, BLADOWSKA J, GACEK S, TRYBEK G. The Evaluation of the Periodontal Status of Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease. *J Clin Med.* 2022 Feb 13;11(4):975. doi: 10.3390/jcm11040975. PMID: 35207246; PMCID: PMC8877353.

DEMBOWSKA E, JAROŃ A, RASŁAWSKA-SOCHA J, GABRYSZ-TRYBEK E, BLADOWSKA J, GACEK S, TRYBEK G. The Evaluation of the Periodontal Status of Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease. *J Clin Med*. 2022 Feb 13;11(4):975. doi: 10.3390/jcm11040975. PMID: 35207246; PMCID: PMC8877353.

DESCHAMPS-LENHARDT S, MARTIN-CABEZAS R, HANNEDOUCHE T, HUCK O. Association between periodontitis and chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 2018; 1-18.

DUNI A, LIAKOPOULOS V, ROUMELIOTIS S, PESCHOS D, DOUNOUSI E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 29;20(15):3711. doi: 10.3390/ijms20153711. PMID: 31362427; PMCID: PMC6695865.

DÜSING P, ZIETZER A, GOODY PR, HOSEN MR, KURTS C, NICKENIG G, JANSEN F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Mar;99(3):335-348. doi: 10.1007/s00109-021-02037-7. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481059; PMCID: PMC7900031.

EBERSOLE JL, TAUBMAN MA. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994; 5:112-141.

EDDY AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005; 12:353-65.

EL NAHAS M. The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005; 68:2918-29.

EZZATI, M., & RIBOLI, E. (2012). Can non-communicable diseases be prevented? Lessons from studies of population and individuals. *Science*, 337, 1482–1487.

FERNANDES D, KHAMBATA RS, MASSIMO G, RUIVO E, GEE LC, FOSTER J, GODDARD A, CURTIS M, BARNES MR, WADE WG, GODEC T, ORLANDI M, D'AIUTO F, AHLUWALIA A. Local delivery of nitric oxide prevents endothelial dysfunction in periodontitis. *Pharmacol Res*. 2023 Feb;188:106616. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106616. Epub 2022 Dec 22. PMID:36566926.

FISHER MA, TAYLOR GW, PAPAPANOU PN, RAHMAN M, DEBANNE SM. Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *J Periodontol*. 2008 Sep;79(9):1670-8. doi: 10.1902/jop.2008.070569. PMID: 18771368.

FISHER MA, TAYLOR GW, SHELTON BJ, JAMERSON KA, RAHMAN M, OJO AO & SEHGAL AR. 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.

GENCO RJ, BORGNAKKE WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013;62:59-94.

GRANGER DL, HIBBS JB JR, PERFECT JR, DURACK DT. Metabolic fate of L-arginine in relation to microbiostatic capability of murine macrophages. *J. Clin Invest.* 1990 Jan; 85(1): 264-73.

GURAV AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *Eur. J. Clin. Investig.* **2014**, *44*, 1000-1009.

HAJISHENGALLIS G, CHAVAKIS T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*; 21(7):426-440; 2021.

HANSEN GM, EGEBERG A, HOLMSTRUP P & HANSEN RP. Relation of periodontitis to risk of cardiovascular and all-cause mortality (from a Danish Nationwide Cohort Study). *The American Journal of Cardiology.* 2018. 118(4), 489-493.

HELENIUS-HIETALA J, SUOMINEN AL, RUOKONEN H, KNUUTTILA M, PUUKKA P, JULA A, MEURMAN JH, ÅBERG F. Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study. *Liver Int.* 2019 Mar;39(3):583-591. doi: 10.1111/liv.13985. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30300961.

HICKEY NA, SHALAMANOVA L, WHITEHEAD KA, DEMPSEY-HIBBERT N, VAN DER GAST C, TAYLOR RL. Exploring the putative interactions between chronic kidney disease and chronic periodontitis. *Crit Rev Microbiol.* 2020 Feb;46(1)61-77. Doi: 10.1080/1040841X.2020.1724872. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32046541.

HIGASHI Y, GOTO C, HIDAKA T, SOGA J, NAJAMURA S, FUJII Y ET AL. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2009 Oct; 206(2):604-10.

HIGASHI Y, GOTO C, JITSUIKI D, UMEMURA T, NISHIOKA K, HIDAKA T, ET AL. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in the healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2008 Feb; 51:446-53.

HOBBS DA, GEORGE TW, LOVEGROVE JA. The effects of dietary nitrate on blood pressure and endothelial function: a review of human intervention studies. *Nutr Res Rev.* 2013 Dec;26(2):210-22. doi: 10.1017/S0954422413000188. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24134873.

IOANNIDOU E, SHAQMAN M, BURLESON J, DONGARI-BAGTZOGLOU A. Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplant recipients. *Oral Dis.* 2010 Oct;16(7):636-42. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01665. x. PMID: 20412451; PMCID: PMC2910134.

JIMÉNEZ L, LEFÈVRE G, RICHARD R, *et al.* Oxidative stress in hemodialyzed patients during exhausting exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 2001; 41(4): 513-20. [PMID: 11687772].

KASSEBAUM NJ, BERNABÉ E, DAHIYA M, BHANDARI B, MURRAY CJ & MARCANES W. Global burden of severe tooth loss: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 2014, 93(7Suppl), 20S-28S.

KIM YJ, et al. Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Einstein*, n. 15, p. 173-177, 2017.

KITAMURA M, MOCHIZUKI Y, MIYATA Y, OBATA Y, MITSUNARI K, MATSUO T, OHBA K, MUKAE H, YOSHIMURA A, NISHINO T, SAKAI H. Pathological Characteristics of Periodontal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 11;20(14):3413. doi: 10.3390/ijms20143413. PMID: 31336777; PMCID: PMC6678374.

KOCH CD, GLADWIN MT, FREEMAN BA, LUNDBERG JO, WEITZBERG E, MORRIS A. Enterosalivary nitrate metabolism and the microbiome: Intersection of microbial metabolism, nitric oxide and diet in cardiac and pulmonary vascular health. *Free Radic Biol Med*. 2017 Apr;105:48-67. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.015. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27989792; PMCID: PMC5401802.

KONTUREK SK, KONTUREK PC. Role of nitric oxide in the digestive system. *Digestion* 1995, 56: 1-13.

KSHIRSAGAR AV, OFFENBACHER S, MOSS KL, BARROS SP & BECK JD. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk in Communities study. *Blood Purification*. 2007. 25(1), 125-132.

KUMAR T, KISHORE J, KUMARI M, RAI A, RAI S, JHA A. Evaluation of salivary flow rate, pH, and buffer capacities in end-stage renal disease patients versus control - A prospective comparative study. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jun 30;9(6):2985-2989. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_242_20. PMID: 32984160; PMCID: PMC7491790.

LACERDA MCSR, VIANA KB, DORES DF, BESSA-NOGUEIRA RV, RIBEIRO CMB. Caracterização da saúde bucal de indivíduos renais crônicos aptos a transplante. *Rev Odontol UNESP*. 2015 Sept-Oct; 44(5): 292-298. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-2577-0084>. ISSN 1807-2577.

LAMSTER IB, LALLA E. Periodontal diseases and diabetes mellitus: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann Periodontol*. 2001. 6: 146-149.

LANG NP, BARTOLD PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018; 89(Suppl 1):S9-S16.

LEHNINGER AL, NELSON DL, COX MM. *Princípios de Bioquímica*. 3º ed. São Paulo – Brasil. Sarvier. 2002.

LERTPIMONCHAI A, RATTANASIRI S, TAMSAILOM S, CHAMPAIBOON C, INGSATHIT A, KITIYAKARA C, LIMPIANUNCHAI A, ATTIA J, SRITARA P, THAKKINSTIAN A. Periodontitis as the risk factor of chronic kidney disease:

Mediation analysis. *J Clin Periodontol*. 2019 Jun;46(6):631-639. Doi: 10.1111/jcpe.13114. PMID: 30993705; PMCID: PMC6593715.

LEVEY AS, CORESH J, BALK E, KAUSZ AT, LEVIN A, STEFFES MW, HOGG RJ, PERRONE RD, LAU J, EKNOYAN G. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 15;139(2):137-47. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2003 Oct 7;139(7):605. PMID: 12859163.

LI L, ZHANG YL, LIU XY, MENG X, ZHAO RQ, OU LL, LI BZ, XING T. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. *Front Microbiol*. 2021 Jun 11;12:656372. doi: 10.3389/fmicb.2021.656372. PMID: 34211440; PMCID: PMC8238692.

LI L, ZHANG YL, LIU XY, MENG X, ZHAO RQ, OU LL, LI BZ, XING T. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. *Front Microbiol*. 2021 Jun 11;12:656372. doi: 10.3389/fmicb.2021.656372. PMID: 34211440; PMCID: PMC8238692.

LINDEN GJ, LYONS A & SCANNAPIECO FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013. 40(s14), S8-S19.

LINDHE ET AL., (Tratado de Periodontia Clínica e Implantodontia Oral 6ª edição).

LINS L, AGUIAR I, CARVALHO FM *ET AL*. Oral health and quality of life in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2017; 49: 836-840.

LÓPEZ-PINTOR RM, LÓPEZ-PINTOR L, CASAÑAS E, DE ARRIBA L, HERNÁNDEZ G. Risk factors associated with xerostomia in haemodialysis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Mar 1;22(2):e185-e192. doi: 10.4317/medoral.21612. PMID: 28160594; PMCID: PMC5359703.

LUNDBERG JO, WEITZBERG E, GLADWIN MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Feb;7(2):156-67. doi: 10.1038/nrd2466. PMID: 18167491.

MA KS, HASTURK H, CARRERAS I, DEDEOGLU A, VEERAVALLI JJ, HUANG JY *ET AL*. Dementia and the risk of periodontitis: a population-based cohort study. *Journal of Dental Research*. 10(30):270-277;2022.

MARTINS C, SIQUEIRA WL, OLIVEIRA E, PRIMO LS, NICOLAU J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Spec Care Dentist*. 2006 Set-Out;26(5):205-8. doi <http://dx.doi.org/10.1111/j.1754-4505.2006.tb01439.x>. PMid:17249441

MCPHEE STEPHEN J.; PAPADAKIS, MAXINE A. *Current Diagnosis & Treatment: Medical*. 53ed Lange Current Series/McGraw-Hill, 2014.

MERCANOGLU F, OFLAZ H, ÖZ O, GÖKBUGET AY, GENCHELLAC H, SEZER M, ET AL. Endothelial Dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *J Periodontol* 2004 Dec; 75(12):1694-700.

MERCANOGLU F, OFLAZ H, ÖZ O, GÖKBUGET AY, GENCHELLAC H, SEZER M, et al. Endothelial Dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *J Periodontol* 2004 Dec; 75(12):1694-700.

MIGUEL LCM, LOCKS A, NEUMANN V. Redução do fluxo salivar em hemodialisados. *J Bras Nefrol.* 2006 Mar;28(1):20-4.

MITTAL M, SIDDIQUI MR, TRAN K, REDDY SP, MALIK AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Mar 1;20(7):1126-67. doi: 10.1089/ars.2012.5149. Epub 2013 Oct 22. PMID: 23991888; PMCID: PMC3929010.

MOSS RB, MOLL T, EL-KALARY M, KOHNE C, SOO HOO W, ENCINAS J. ET AL. Th1/Th2 cells in inflammatory diseases states: therapeutic implications. *Expert Opin Biol. Ther.* 2004, 4:1887-96.

National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.* *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002.

NAZIR M, AL-ANSARI A, AL-KHALIFA K, ALHAREKY M, GAFFAR B, ALMAS K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *ScientificWorldJournal.* 2020 May 28;2020:2146160. doi: 10.1155/2020/2146160. PMID: 32549797; PMCID: PMC7275199.

NESSE W, ABBAS F, VAN DER PLOEG I, SPIJKERVET FK, DIJKSTRA PU, VISSINK A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol.* 2008Aug;35(8):668-73.

Neves PDMM, et al. Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. *Braz. J. Nephrol.*, v. 42, n. 2, p. 191-200, 2020.

NYLUND KM, ET AL. Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidney transplantation. *Clinical Oral Investigations*, 2017.

OBERG BP, MCMENAMIN E, LUCAS FL, MCMONAGLE E, MORROW J, IKIZLER TA, ET AL. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65:1009-16.

ORTIZ PA & GARVIN JL (2002). *Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport.* *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 282(5), F777–F784. doi:10.1152/ajprenal.00334.2001] [PMID: 11934686].

PALLOS D, LEÃO MC, TOGEIRO FC, ALEGRE L, RICARDO LH, PEROZINI C, RUIVO GF. Salivary markers in patients with chronic renal failure. *Arch Oral Biol*. 2015 Dec; 60(12): 1784-8.

PAPAPANOU PN, SANZ M, BUDUNELI N, DIETRICH T, FERES M, FINE DH, FLEMMIG TF, GARCIA R, GIANNOBILE WV, GRAZIANI F, GREENWELL H, HERRERA D, KAO RT, KEBSCHULL M, KINANE DF, KIRKWOOD KL, KOCHER T, KORNMAN KS, KUMAR PS, LOOS BG, MACHTEI E, MENG H, MOMBELLI A, NEEDLEMAN I, OFFENBACHER S, SEYMOUR GJ, TELES R, TONETTI MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S162-S170. doi: 10.1111/jcpe.12946. PMID: 29926490.

PARSEGAN K, RANDALL D, CURTIS M, IOANNIDOU E. Association between periodontitis and chronic kidney disease. *Periodontol 2000*. 2022 Jun;89(1):114-124. doi: 10.1111/prd.12431. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35244955.

PARWANI SR, CHITNIS PJ, PARWANI RN. Salivary nitric oxide levels in inflammatory periodontal disease – A case-control and interventional study. *Int. J. Dent. Hygiene*, n. 10, p. 67-73, 2012.

PEYYALA R & EBERSOLE JL. Multispecies biofilms and host responses: discriminating the trees from the forest. *Cytokine*. 2013. 61(1), 15-25.
Ps D, Suryakar A, Rb B (2011). Oxidative stress in periodontitis: A critical link to cardiovascular disease. *Biomedical Research*, 22, 180-184.

RAHMANI M, GHORCHI V, REZAEI F, VAISI-RAYGANI A. Evaluation of total antioxidant capacity of saliva in high school students. *Glob J Health Sci* 2015; 8(4): 89-94. [<http://dx.doi.org/10.5539/gjhs.v8n4p89>] [PMID: 26573023].

REZAEI F & MOHHAMADI R. Comparison of Saliva Nitric Oxide between Chronic Kidney Disease Before and After Dialysis and with Control Group. *Open Dent J*. 2018 Mar 28;12:213-218. doi: 10.2174/1874210601812010213. PMID: 29643947; PMCID: PMC5876925.

RIELA MC. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

ROMAN-TORRES, C.V.G., CORTELLI, J.R, RODRIGUES E., COSTA, F.O, ARAUJO, A., CORTELLI, S.C. Salivary nitrite as periodontal status indicator: a literature review. *Braz J Periodontol – Sep 2016*, (v) 26, issue 03.

ROMÃO JR JE. Diretrizes Clínicas da Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J. Bras. Nefrol*. 2004; 26(3 suppl. 1):1-3.

RUIZ-ORTEGA M, LORENZO O, SUZUKI Y, RUPÉREZ M, EGIDO J. Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10:321-9.

RUOKONEN H, et al. Oral symptoms and oral health-related quality of life in patients with chronic kidney disease from predialysis to posttransplantation. *Clinical Oral Investigations*, 2018.

RUOSPO M, PALMER SC, CRAIG JC, GENTILE G, JOHNSON DW, FORD PJ, TONELLI M, PETRUZZI M, DE BENEDITTIS M, STRIPPOLI GF. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2014**, 29, 364-375.

SANZ M, CASTILLO AM, JEPSEN S, GONZALEZ-JUANATEY JR, D'AIUTO F, BOUCHARD P ET AL. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *J Clin Periodontol.* 47:268-288;2020.

SCHMALZ G, KAUFFELS A, KOLLMAR O, SLOTT JE, VASKO R, MÜLLER GA, HAAK R, ZIEBOLZ D. Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC Oral Health* 2016, 16, 72.

SCHÖFFER C, OLIVEIRA LM, SANTI SS, ANTONIAZZI RP, ZANATTA FB. C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with end-stage renal disease. *J Periodontol.* 2021 Jun;92(6):793-802. doi: 10.1002/JPER.20-0200. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33040368.

Sociedade Brasileira de Nefrologia [Internet] 2017. [Acesso em 27/01/2021]. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/geral/>

SOCRANSKY SS & HAFFAJEE AD (2002). Dental biofilms: Difficult therapeutic targets. *Periodontol* **2000**; 2002. 28:12-55.

SOUZA AM, RESENDE SS, SOUZA TN, BRITO CFA. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. *Genet. Mol. Biol.* 41(3). doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2018-0076.

STENVINKEL P, CHERTOW GM, DECARAJAN P, LEVIN A, ANDREOLI SP, BANGALORE S, WARADY BA. Chronic Inflammation in Chronic Kidney Disease Progression: Role of Nrf2. *Kidney Int Rep.* 2021 May 4;6(7):1775-1787. doi:10.1016/j.ekir.2021.04.023. PMID: 34307974; PMCID: PMC8258499.

STENVINKEL P, KETTELER M, JOHNSON RJ, LINDHOLM B, PECOITS-FILHO RM, RIELLA M ET AL. IL-10, IL-6 and TNF alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005; 65:1216-33. STREETZ KL, WUSTEFELD T, KLEIN C, MANN S, TRAUTWEIN C. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)* 2001; 47:661-73.

SULIMAN ME & STENVINKEL P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19:329-45.

- SUNDAR NM, KRISHNAN V, KRISHNARAJ S, HEMALATHA VT, ALAM MN. (2013). Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: A biochemical study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7, 1223-1227. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5386.3068>
- TABESH A, SADAT ABTAHI M, NARIMANY R, SADAT ABTAHI M. Oral health-related quality of life in chronic kidney disease patients. *Dent Res J (Isfahan)*. 2022 Sep 26;19:73. PMID: 36407779; PMCID: PMC9667505.
- TAVARES LTR, SAAVEDRA-SILVA M, LÓPEZ-MARCOS JF, VEIGA NJ, CASTILHO RM, FERNANDES GVO. Blood and Salivary Inflammatory Biomarkers Profile in Patients with Chronic Kidney Disease and Periodontal Disease: A Systematic Review. *Diseases*. 2022 Feb 17;10(1):12. doi: 10.3390/diseases10010012. PMID: 35225864; PMCID: PMC8883939.
- TBAHRITI HF, MEKNASSI D, MOUSSAOUI R, MESSAOUDI A, ZEMOUR L, KADDOUS A, BOUCHENAK M, MEKKI K. Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. *World J Nephrol*. 2013 May 6;2(2):31-7. doi: 10.5527/wjn.v2.i2.31. PMID: 24175263; PMCID: PMC3782222.
- TONETTI MS, JEPSEN S, JIN L, OTONO-CORGEL J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44:456-462.
- TRACEY KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002; 420:853-9.
- VAN DYKE TE, BARTOLF PM AND REYNOLDS EC. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. *Front Immunol*. 2020. 11:511.
- VAN DYKE TE, WINKELHOFF AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol* 2013;40(Suppl 14):S1-S7.
- VAN DYKE TE. Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis. *J. Periodontol* 2020. Oct; 91 Suppl 1:S19-S25.
- WADHWA D, BEY A, HASIJA M, MOIN S, KUMAR A, AMAN S, SHARMA VK. (2013). Determination of levels of nitric oxide in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 43,215. <https://doi.org/10.5051/jpis.2013.43.5.215>
- WANG Y, ANDRUKHOV O, RAUSCH-FAN X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:910, 1-910,13. Doi:10.3389/fphys.2017.00910
- WEBSTER AC, NAGLER EV, MORTON RL, MASSON P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887750.

WILCOX CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: A critical link to hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289(4): R913-35. [<http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00250.2005>].

WILLIAMS JK, SMALLWOOD MJ, BENJAMIN N, D'SOUZA RJ, SHORE AC, WINYARD PG, GILCHRIST M. Renal nitrate clearance in chronic kidney disease. *Nitric Oxide*. 2020 Apr 1;97:16-19. doi: 10.1016/j.noix.2020.01.011. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007629.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA3.0IGO.

ANEXO 1 – PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA DA UFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação periodontal, composição salivar e associação com polimorfismos genéticos em pacientes com Doença Renal Crônica

Pesquisador: Maria Ângela Naval Machado

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47614321.1.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.912.265

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto de pesquisa intitulado "Avaliação periodontal, composição salivar e associação com polimorfismos genéticos em pacientes com Doença Renal Crônica", de autoria da Profa. Dra. Maria Ângela Naval Machado (Pesquisador Responsável/Orientadora), do Prof. Acir José Dirschnabel (pesquisador líder do Centro de Pesquisa Acadêmica do Instituto Pró-Renal), da Prof. Reila Tainá Mendes (UFPR) e dos alunos do Programa de Pós-graduação em Odontologia (PPGO) da UFPR, Caroline Vidal Paseto, Gabriela Keiko Izumi e Rafael Fiorese Costa. O projeto foi aprovado em reunião do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, no dia 04/05/2021 e será realizado na Clínica Odontológica da UFPR e na Fundação Pró-Renal em Curitiba, no período de 5 anos (setembro de 2021 a junho de 2026).

Os participantes do estudo serão homens e mulheres, maiores de 18 anos, pacientes da Clínica Odontológica da UFPR e pacientes renais crônicos da Fundação Pró-Renal, distribuídos em cinco grupos: 1) Pacientes Ambulatoriais, 2) Pacientes em Diálise Peritoneal, 3) Pacientes em Hemodiálise, 4) Pacientes Transplantados ou Candidatos, e 5) Pacientes sem doença renal (grupo controle), os quais serão submetidos a exame clínico, tratamento odontológico, coleta de sangue, saliva e fluido gengival. São previstos 50 pacientes em cada grupo, totalizando 250 participantes na pesquisa.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.912.265

Objetivo da Pesquisa:

- OBJETIVO GERAL:

"Avaliar a condição periodontal, composição salivar e polimorfismos genéticos em pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante".

- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- * - Verificar a condição periodontal de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante, por meio dos seguintes parâmetros clínicos: Índice de Placa Visível; Índice de Sangramento gengival; Nível Clínico de Inserção; Profundidade de Sondagem; Sangramento à Sondagem; Supuração e Lesão de Furca;
- Avaliar o Índice CPO-d de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante;
- Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal por meio do questionário OHIP-14 de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante;
- Analisar a saliva de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante: pH salivar, fluxo salivar, óxido nítrico, ureia e proteínas totais;
- Quantificar citocinas no fluido crevicular de pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante: IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-;
- Analisar o perfil sorológico dos pacientes renais crônicos ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante (hemograma completo; contagem de plaquetas; níveis de cálcio, fósforo e potássio; paratormônio - PTH; ferritina; ureia; creatinina);
- Verificar polimorfismos genéticos de pacientes renais crônicos para os genes IL-1 e IL-6;
- Comparar os índices periodontais previamente ao tratamento nos tempos de 1, 2, 3 e 4 anos após o tratamento".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

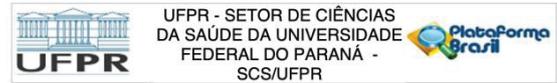
De acordo com os pesquisadores:

"Riscos:

A participação neste estudo envolve um risco mínimo. Serão aplicadas técnicas adequadas e previstas na literatura tanto para o exame clínico quanto para as coletas dos materiais biológicos a serem avaliados. Uma técnica invasiva será usada para a coleta do sangue periférico mediante

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Página 02 de 07



Continuação do Parecer: 4.912.265

punção venosa, entretanto é um exame realizado de forma rotineira pelos pacientes da Fundação Pró-Renal, e independente da participação no estudo, os pacientes já iriam realizar o exame. Os pacientes do grupo 5 (controle) farão as coletas sanguíneas na Clínica Odontológica da UFPR por profissional capacitado em parceria com o Laboratório de Ciências Farmacéuticas. Serão tomados todos os cuidados de biossegurança para a realização do exame. O paciente será orientado a permanecer sentado durante alguns minutos após a coleta a fim de evitar hipotensão. Não será necessário jejum para realizar o exame. Outro possível risco é um leve desconforto durante o exame odontológico. Pode haver sensibilidade e desconforto durante o exame da gengiva. No entanto, esse exame é prática rotineira para diagnóstico da doença periodontal durante o exame odontológico e os pacientes (tanto da Fundação Pró-Renal como da clínica odontológica da UFPR) passariam pelo exame mesmo sem participar da pesquisa. Os pacientes da Fundação Pró-Renal realizam esse exame no ambulatório odontológico da instituição em suas consultas de rotina. A inserção de tira de papel esterilizado no sulco gengival para coleta de fluido gengival é semelhante ao procedimento de inserção da sonda milimetrada periodontal para sondagem de sulco/bolsa periodontal. O que não corresponde a nenhum risco adicional ao paciente. Com relação ao questionário OHIP-14, esse é um questionário validado para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal. Para evitar qualquer possível constrangimento ao responder às perguntas, o questionário será aplicado por membro da equipe de pesquisa devidamente treinado, em local confortável para o paciente após a anamnese. O paciente será orientado que caso se sinta incomodado, pode não responder a alguma pergunta ou então interromper a aplicação do questionário, sem prejuízo algum ao seu tratamento.

Benefícios:

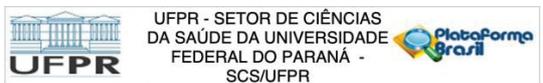
Os resultados obtidos neste estudo, poderão orientar estudos futuros, direcionar melhores tratamentos, bem como melhorar a qualidade de vida dos pacientes renais crônicos por meio do controle da doença periodontal e consequente redução do perfil inflamatório. Os pacientes do grupo controle serão beneficiados pelo fato de realizarem, sem custo, o exame sorológico bem como análise salivar. Caso seja observada alguma alteração nesses exames, os pacientes serão informados dessa condição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa está bem redigido e o protocolo de pesquisa detalhado, apresenta fundamentação teórica consistente. Destaca-se o caráter longitudinal do estudo, com acompanhamento de 5 anos dos pacientes renais crônicos.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Página 03 de 07



Continuação do Parecer: 4.912.265

De acordo com o resumo apresentado na pesquisa: "A periodontite é uma doença infecto-inflamatória associada a biofilme disbiótico que compromete os tecidos de proteção e de sustentação dos dentes. O processo inflamatório que ocorre durante a periodontite apresenta repercussões sistêmicas no organismo e se associa a demais doenças crônicas não transmissíveis. Pacientes com doença renal crônica (DRC) comumente apresentam condições sistêmicas como uso crônico de medicamentos, hipertensão e diabetes. Tais condições crônicas também se associam a pobre saúde bucal e à presença de periodontite. Métodos: Serão incluídos no estudo pacientes da Fundação Pró-Renal ambulatoriais, em diálise peritoneal, em hemodiálise, transplantados ou candidatos a transplante, que possuam no mínimo 6 dentes, excluindo os terceiros molares, que concordem em participar da pesquisa e assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Serão excluídos pacientes fumantes ou ex-fumantes há menos de 5 anos. O grupo controle será composto por pacientes que procurarem a Clínica Odontológica da UFPR, sem doença renal crônica. Os participantes da pesquisa responderão a um questionário com dados pessoais, hábitos de higiene bucal, frequência de escovação e uso do fio dental. Será realizado exame periodontal completo. Será realizada coleta salivar para avaliar o pH, fluxo, presença de ureia, proteínas totais e óxido nítrico. Será coletado fluido crevicular gengival (FCG) e as amostras serão analisadas quanto à presença de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-. Resultados esperados: Espera-se avaliar a condição periodontal dos pacientes renais crônicos e caracterizar seu perfil inflamatório. Os resultados serão comparados com dados já existentes na literatura e poderão fornecer mais evidências e uma compreensão mais clara sobre a associação entre a doença periodontal e doença renal crônica, bem como poderão orientar estudos futuros e melhores formas de tratamento a esses pacientes"

PLANOS PARA O RECRUTAMENTO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Segundo os pesquisadores, "Os pacientes em atendimento na Fundação Pró-Renal serão convidados a participar da pesquisa pelo dentista da Fundação. Este explicará os objetivos do estudo, e explicará também que o paciente tem total liberdade para participar ou não. Caso seja do interesse do paciente, este será encaminhado para um dos pesquisadores e será apresentado o TCLE. Os pacientes do grupo controle serão informados sobre a pesquisa e convidados a participar na Clínica Odontológica da UFPR. Caso seja do interesse do paciente, este será encaminhado para um dos pesquisadores e será apresentado o TCLE."

PREVISÃO DE RESSARCIMENTO DE GASTOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Os pesquisadores afirmam que "A participação nesta pesquisa não acarretará nenhum custo para os voluntários, desse modo, não cabe nenhum tipo de ressarcimento. Adicionalmente, os participantes também não precisarão se deslocar, pois as coletas serão realizadas em dias em que

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Página 04 de 07



Continuação do Parecer: 4.912.265

o paciente já iria para a Fundação Pró-Renal ou Clínica Odontológica da UFPR".

DEMONSTRATIVO DA EXISTÊNCIA DE INFRAESTRUTURA

Segundo os pesquisadores, "Laboratório de Pesquisa Básica em Odontologia da Universidade Federal do Paraná – ambiente com infraestrutura e equipamentos para processamento do material biológico, análise salivar, análise do fluido crevicular, extração do DNA e genotipagem de todo DNA humano. Departamento de Estomatologia da Universidade Federal do Paraná – ambiente para realização da calibração dos examinadores, atendimento clínico dos pacientes do grupo controle, análise dos dados, discussão da metodologia empregada. O Laboratório Escola de Análises Clínicas (LEAC) da UFPR possui infraestrutura necessária para as análises sorológicas do grupo controle. A Fundação Pró-Renal possui consultório odontológico apropriado para o exame dos pacientes".

ORÇAMENTO

O projeto prevê financiamento próprio, com custo total de R\$ 11.778,31. Foram discriminados no orçamento materiais de uso da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados adequadamente.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas.

Favor inserir em seu TCLE e TALE o número do CAAE e o número deste Parecer de aprovação, para que possa aplicar aos participantes de sua pesquisa, conforme decisão da Coordenação do CEP/SD de 13 de julho de 2020.

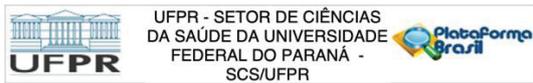
Após o isolamento, retornaremos à obrigatoriedade do carimbo e assinatura nos termos para novos projetos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Página 05 de 07



Continuação do Parecer: 4.912.265

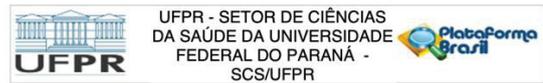
Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1752541.pdf	11/08/2021 12:02:06		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	11/08/2021 11:56:59	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PRO_RENAL_CORRIGIDO.docx	11/08/2021 11:52:16	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
TCLÉ / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉ_PRO_RENAL.docx.docx	11/08/2021 11:46:33	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
TCLÉ / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉ_grupo_controle_UFPR.docx	11/08/2021 11:46:22	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
TCLÉ / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉ_grupo_controle_UFPR_CORRIGIDO.docx	11/08/2021 11:45:36	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CORRIGIDO.docx	11/08/2021 11:45:18	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
Folha de Rosto	folha_Rosto_Corrigida.pdf	06/08/2021 13:46:50	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
Outros	RESPOSTA_PENDENCIAS.docx	13/07/2021 11:21:17	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
Outros	Check_List_Documental_2021.pdf	31/05/2021 20:11:21	Maria Ângela Naval Machado	Aceito
Outros	Extrato_de_ata.pdf	30/05/2021 17:46:23	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Analise_de_Merito_CEP.pdf	30/05/2021 17:42:10	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_COMPROMISSOS_DA_EQUIPE_DA_PESQUISA.pdf	30/05/2021 17:36:34	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Termo_guarda_material_biologico.pdf	30/05/2021 17:16:12	REILA TAINA MENDES	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Página 06 de 07



Continuação do Parecer: 4.912.265

Outros	Carta_Encaminhamento_CEP.pdf	30/05/2021 17:12:51	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Co_participacao.pdf	30/05/2021 17:10:02	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Declaracao_LEAC_UFPR.pdf	30/05/2021 17:06:39	REILA TAINA MENDES	Aceito
Outros	Declaracao_DESTO.pdf	28/05/2021 18:01:16	REILA TAINA MENDES	Aceito
Declaração de concordância	PPGO_concordancia.pdf	28/05/2021 17:44:04	REILA TAINA MENDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 17 de Agosto de 2021

Assinado por:
 IDA CRISTINA GUBERT
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Página 07 de 07

ANEXO 2 – CHECKLIST STROBE

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

**ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA – MODIFICADO DO
ORAL HEALTH IMPACT PROFILE (OHIP-14)**

Questionário OHIP-14, versão original em português

PERGUNTAS	RESPOSTAS					OHIP-14
	Nunca (0)	Raramente (1)	Às vezes (2)	Quase sempre (3)	Sempre (4)	
1- Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 1 (0) (1) (2) (3) (4)
2- Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 2 (0) (1) (2) (3) (4)
3- Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?						Item 3 (0) (1) (2) (3) (4)
4- Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 4 (0) (1) (2) (3) (4)
5- Você ficou preocupado por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 5 (0) (1) (2) (3) (4)
6- Você se sentiu estressado por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 6 (0) (1) (2) (3) (4)
7- Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 7 (0) (1) (2) (3) (4)
8- Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 8 (0) (1) (2) (3) (4)
9- Você encontrou dificuldade para relaxar por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 9 (0) (1) (2) (3) (4)
10- Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 10 (0) (1) (2) (3) (4)
11- Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 11 (0) (1) (2) (3) (4)
12- Você teve dificuldades em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 12 (0) (1) (2) (3) (4)
13- Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 13 (0) (1) (2) (3) (4)
14- Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?						Item 14 (0) (1) (2) (3) (4)

ANEXO 4 – PLHANILHA DO MICROSOFT EXCEL – ÍNDICE PISA E PESA

	tooth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	tooth
CAL	buccal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	buccal
	palatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	palatal
CAL	lingual	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	lingual
	buccal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	buccal
	tooth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	tooth

	tooth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	tooth
LGM	buccal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	buccal
	palatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	palatal
LGM	lingual	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	lingual
	buccal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	buccal
	tooth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	tooth

	tooth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	tooth
ALSA	(mm2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ALSA
	(mm2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ALSA
	tooth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	tooth

	tooth	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	tooth
RSA	(mm2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	RSA
	(mm2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	RSA
	tooth	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	tooth

tooth	PESA	nr of sites with scp	PISA (mm2)
18	0		0
17	0		0
16	0		0
15	0		0
14	0		0
13	0		0
12	0		0
11	0		0
21	0		0
22	0		0
23	0		0
24	0		0
25	0		0
26	0		0
27	0		0
28	0		0

tooth	PESA	nr of sites with scp	PISA (mm2)
38	0		0
37	0		0
36	0		0
35	0		0
34	0		0
33	0		0
32	0		0
31	0		0
41	0		0
42	0		0
43	0		0
44	0		0
45	0		0
46	0		0
47	0		0
48	0		0

Total Periodontal Epithelial Surface Area (mm2)	
	0
Total Periodontal Inflamed Surface Area (mm2)	
	0

CAL = Clinical Attachment Level relative to CEJ
 LGM = Location of Gingival Margin relative to CEJ
 ALSA = Attachment Loss Surface Area
 RSA = Recession Surface Area
 PESA = Periodontal Epithelial Surface Area
 PISA = Periodontal Inflamed Surface Area