

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS**

Laércio Cassol Argenta

**PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE E
SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS E
INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS**

Santa Maria, RS
2019

Laércio Cassol Argenta

**PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE E SUA
CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS E
INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas, Área de concentração em Odontologia, ênfase em Endodontia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Odontológicas.**

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alexandre Souza Bier

Santa Maria, RS
2019

Argenta, Laércio Cassol

Periodontite Apical em Pacientes em Hemodiálise e Sua
Correlação com Parâmetros Nutricionais e Inflamatórios
Sistêmicos / Laércio Cassol Argenta.- 2019.

84 p. ; 30 cm

Orientador: Carlos Alexandre Souza Bier

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Odontológicas, RS, 2019


1. Periodontite apical 2. Doença Renal Crônica 3.
Inflamação Sistêmica I. Bier, Carlos Alexandre Souza II.
Título.

Laércio Cassol Argenta

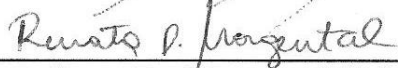
**PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE E SUA
CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS E
INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas, Área de concentração em Odontologia, ênfase em Endodontia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Odontológicas**.

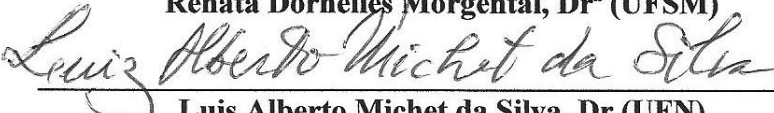
Aprovado em 26 de novembro de 2019:



Carlos Alexandre Souza Bier, Dr (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Renata Dornelles Morgental, Dr^a (UFSM)



Luis Alberto Michet da Silva, Dr (UFN)

Santa Maria, RS
2019

DEDICATÓRIA

À minha esposa Dory Ollivia, cuja participação foi decisiva para a realização deste trabalho, e aos nossos filhos Débora, Filipe e Vinícius, que nos propiciam entender o verdadeiro sentido do Amor e da Vida.

RESUMO

PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS E INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS

AUTOR: LAÉRCIO CASSOL ARGENTA

ORIENTADOR: CARLOS ALEXANDRE SOUZA BIER

Introdução: Os processos inflamatórios nos pacientes em terapia renal substitutiva são frequentes, multifatoriais e associados com eventos cardiovasculares, malnutrição e anemia, todos correlacionados à mortalidade, nesta população. Focos odontogênicos constituem uma causa potencial de inflamação sistêmica e são pouco investigados nestes pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de periodontite apical (PA) em pacientes em hemodiálise, a sua correlação com marcadores inflamatórios sistêmicos e nutricionais e o uso das relações entre neutrófilos e plaquetas com linfócitos (RNL e RPL) como marcadores inflamatórios (MI). O trabalho foi dividido em três artigos: **1-** avaliação da prevalência e a distribuição de periodontite apical e suas características nos pacientes em hemodiálise; **2-** mensurar as correlações entre as RNL e RPL com proteína C reativa ultrasensível (PCRus), albumina e a razão PCRus/albumina, e entre estes MI com variáveis clínicas de pacientes em hemodiálise; **3-** correlação entre PA com marcadores inflamatórios sistêmicos. **Metodologia:** Estudo **1** - 116 pacientes hemodialisados, sendo 54% homens, 30% diabéticos, com idade média de 50 anos e tempo médio em terapia dialítica de 58 meses, foram avaliados com radiografia periapical. Foram avaliados dentes com e sem tratamento endodôntico (TE), estes divididos em adequados e inadequados. Foi usado o índice de Ørstavik para classificação das lesões periapicais. Estudo **2** - As correlações entre as RNL e RPL com PCRus, relação PCRus/albumina e albumina entre eles e destes com variáveis clínicas foram mensuradas em 242 pacientes em hemodiálise. Estudo **3** - Amostra de 116 pacientes radiografados foram divididos em 2 grupos (com e sem PA) e avaliados para diferenças entre grupos com relação aos marcadores inflamatórios e variáveis clínicas. No grupo com lesões, foi realizada análise de correlação com os MI e variáveis clínicas. **Resultados:** Estudo **1** - Foi observada prevalência de PA em 7,2% de um total de 2.245 dentes examinados, com PA em 55% dos pacientes. TE foi encontrado em 2,85% dos dentes, com 84,4% destes considerados inadequados, dos quais 57% tinham lesão periapical. Estudo **2** - As RNL e RPL mostraram correlação positiva com a PCRus e PCRus/albumina, e correlação negativa com albumina. A RPL correlacionou positivamente com resistência à eritropoietina e negativamente com hemoglobina. A RNL correlacionou positivamente com o tempo em diálise, e a PCRus e PCRus/albumina correlacionaram negativamente com aparecimento de nitrogênio ureico. Estudo **3** - os grupos com e sem lesões periapicais e as lesões avaliadas pelo índice PAI não mostraram correlações significativas com os marcadores inflamatórios RNL, RPL, PCRus e PCRus/albumina. Pacientes com lesões periapicais foram mais idosos ($p=0,02$). **Conclusões:** Estudo **1** - Periodontites apicais crônicas são frequentes em pacientes em hemodiálise, consistindo em potenciais focos inflamatórios a serem tratados. Estudo **2** - As RNL e RPL correlacionaram positivamente com PCRus e PCRus/albumina, consistindo num método fácil e sem custo adicional para monitorar inflamação sistêmica. Estudo **3** - As RNL, RPL e a PCRus não mostraram-se úteis em discriminar pacientes com ou sem lesões periapicais, podendo suas elevações decorrer de outras causas e/ou as alterações dentárias detectadas radiologicamente não apresentarem repercussão sistêmica manifestadas através destes marcadores.

Palavras-chaves: Hemodiálise. Insuficiência renal crônica. Saúde oral. Periodontite apical. Lesão periapical.

ABSTRACT

PERIODONTITE APICAL IN PATIENTS IN HEMODIALYSIS AND ITS CORRELATION WITH NUTRITIONAL PARAMETERS AND SYSTEMIC INFLAMMATORIES

AUTHOR: LAÉRCIO CASSOL ARGENTA
ADVISOR: CARLOS ALEXANDRE SOUZA BIER

Introduction: Inflammatory processes in patients undergoing renal replacement therapy are frequent, multifactorial and associated with cardiovascular events, malnutrition and anemia, all correlated with mortality in this population. Odontogenic foci are a potential cause of systemic inflammation and poorly investigated in these patients. This study aimed to evaluate the presence of apical periodontitis (AP) in hemodialysis patients, its correlation with systemic and nutritional inflammatory markers, and the use of neutrophils and platelets with lymphocytes (NLR and PLR) as inflammatory markers (IM). The study was divided into three articles: **1** - Evaluation of the prevalence and distribution of AP and its characteristics in hemodialysis patients; **2** - Correlations between NLR and PLR with high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), albumin and hsCRP/albumin ratio among them and with clinical variables of patients on hemodialysis; **3** - Correlation between periapical lesions and systemic inflammatory markers. **Methodology:** Study **1** – A sample of 116 hemodialysis patients, 54% male, 30% diabetic, with mean age of 50 years and mean time of dialysis therapy of 58 months, were evaluated with periapical radiography. Were evaluated teeth with and without endodontic treatment (ET), which were divided into adequate or inadequate. The Orstevik index was used to classify periapical lesions. Study **2** - The correlations between NLR and PLR with hsCRP, hsCRP/albumin ratio and albumin between them and those with clinical variables were measured in 242 patients on hemodialysis. Study **3** - The patients were divided into two groups (with and without AP) and evaluated for differences between groups in relation to inflammatory markers and clinical variables. In the group with lesions, a correlation analysis was performed with the inflammatory markers and clinical variables. **Results:** Study **1** - A prevalence of AP was found in 7.2% of a total of 2245 teeth examined, with AP in 55% of patients. Endodontic treatment was found in 2.85% of the teeth, with 84.4% of these considered inadequate, of which 57% had periapical lesion. Study **2** – The NLR and PLR showed a positive correlation with hsCRP and hsCRP/albumin, and negative correlation with albumin. The PLR correlated positively with resistance to erythropoietin and negatively with hemoglobin. The NLR correlated positively with time on dialysis, and hsCRP and hsCRP/albumin correlated negatively with the ureic nitrogen appearance rate. Study **3** – The groups with and without AP and lesions evaluated by the PAI index did not show significant correlations with the IM: NLR, PLR, hsCRP and CRP/albumin. Patients with AP were older ($p = 0.02$). **Conclusions:** Study **1** - Chronic AP are frequent in patients on hemodialysis, consisting in potential inflammatory foci to be treated. Study **2** – The NLR and PLR correlated positively with hsCRP and hsCRP/albumin, consisting of an easy method and at no additional cost to monitor systemic inflammation. Study **3**- The NLR, PLR and hsCRP were not useful in discriminating patients with or without AP, and their elevations may be due to other causes and/or radiologically detected dental alterations do not present systemic repercussions manifested through these markers.

Keywords: Hemodialysis. Chronic renal failure. Oral health. Apical periodontitis. Periapical lesion.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

Figura 1 - Histogram with distribution of cases accord age and no. teeth.....28

ARTIGO 2

Figura 1 - Counties belonging to the 4th Regional Health Coordination.....40

Figura 2 - Study population.....40

Figura 3 - Variables with descriptive statistics.....41

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 - Characteristics of the study participants	27
Tabela 2 - Prevalence of AP and ET in the sample.....	28

ARTIGO 2

Tabela 1 - Correlations between IM of patients on hemodialysis.....	42
---	----

ARTIGO 3

Tabela 1 - Population of the study with endodontic evaluation.....	50
Tabela 2 - Prevalence of AP in the sample.....	51
Tabela 3 - Correlations between groups with and without AP and the IM.....	52
Tabela 4 - Correlation of PAI index with NRL, PLR, RI-EPO, Albumin, hsCRP/Alb, hsCRP....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Alb	Albumina Sérica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRSM	Clínica Renal de Santa Maria Ltda
DCV	Doença Cardiovascular
DED	Doença Endodôntica
DP	Doença Periodontal
DPe	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
eKt/v	Depuração Dialítica da Uréia equilibrada
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EPO	Eritropoetina
HBV	Vírus B da Hepatite
HCV	Vírus C da Hepatite
HD	Hemodiálise
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IL1	Interleucina 1
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corpórea
INF α	Interferon alfa
INF γ	Interferon gama
IR-EPO	Índice de Resistência à Eritropoetina
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
Kt/v	Depuração Dialítica da Uréia
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
MIA	Malnutrição-Inflamação-Aterosclerose
PA	Periodontite Apical
PCR _{us}	Proteína C Reativa ultrasensível
PNA	Aparecimento de Nitrogênio Proteico
Ppm	Pacientes por milhão
RPA	Razão Proteína C Reativa /Albumina
RNL	Relação Neutrófilos/Linfócitos
RPL	Relação Plaquetas/Linfócitos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF β	Fator de Crescimento Transformador β
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TP	Terapia Periodontal
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	10
2	DESENVOLVIMENTO	12
3	OBJETIVOS	21
3.1	OBJETIVO GERAL.....	21
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4	ARTIGOS CIENTÍFICOS	22
4.1	ARTIGO 1	22
4.2	ARTIGO 2	34
4.3	ARTIGO 3	47
5	DISCUSSÃO	57
5.1	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
	REFERÊNCIAS	60
	ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	65
	ANEXO B – CLASSIFICAÇÃO DE PERIODONTITE APICAL	68
	ANEXO C - NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS AO BRAZILIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY	69
	ANEXO D - NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS AO JOURNAL OF ENDODONTICS	76

1 APRESENTAÇÃO

A presente dissertação consiste na apresentação de estudo realizado numa população de pacientes em tratamento regular de terapia renal substitutiva (TRS, hemodiálise), com os objetivos de identificar a prevalência de lesões dentárias periapicais e a correlação destas lesões com marcadores inflamatórios sistêmicos (MI). As relações entre leucócitos e plaquetas com linfócitos, com proteína C reativa ultrasensível (PCRus) e albumina e, destas, com lesões periapicais e variáveis clínicas foram exploradas. A execução ocorreu em duas unidades de hemodiálise da Clínica Renal Santa Maria, Santa Maria - RS e na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria - RS, durante o ano de 2018. Os dados obtidos consistiram de radiografias periapicais realizadas na unidade de diálise e dos resultados das avaliações clínicas e laboratoriais disponibilizadas a partir do atendimento regular a estes pacientes, com a adição da PCRus. Um melhor conhecimento da prevalência e características de lesões endodônticas em populações realizando TRS faz-se necessário pelas peculiaridades clínicas destes pacientes, para os quais não podem ser extrapolados dados de outras amostras populacionais. Pese os estudos epidemiológicos mostrarem prevalência elevada de PA em populações diversas, há escassez de informações em pacientes em TRS. A avaliação num ambiente prático de atendimento de uma população específica, reproduzível em outros serviços de assistência a estes pacientes, reforça a importância do trabalho.

O trabalho é apresentado em cinco seções:

1 - Revisão da literatura: nesta seção, o contexto atual dos pacientes com doença renal crônica em TRS é apresentado, com ênfase nos principais elementos determinantes da evolução clínica. As causas de morbidade e mortalidade, com a participação de processos inflamatórios sistêmicos a partir de focos oligo ou assintomáticos, como periodontites apicais, são revisados. Variáveis clínicas e laboratoriais de fácil obtenção são exploradas, com intuito de verificar seu valor como auxiliar no monitoramento diário dos pacientes atendidos em serviços de diálise. A busca por lesões endodônticas é justificada a partir dos dados apresentados em outras populações, onde a prevalência de periodontites apicais é alta e estudos mostram sua correlação com as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes renais crônicos em diálise.

2 – Estudo 1: artigo formatado nas normas do *Brazilin Journal of Nephrology* (anexo C), avalia a prevalência e distribuição de lesões periapicais em 116 pacientes prevalentes em hemodiálise. Ojetiva obter dados epidemiológicos numa população com particularidades clínicas e sócio-demográficas para a qual há carência de informações.

3 - Estudo 2: artigo formatado nas normas do *Brazilian Journal of Nephrology* (anexo C), tem como objetivo avaliar dados disponíveis em hemogramas (RNL e RPL), realizados trimestralmente no atendimento dos pacientes em TRS, como marcadores inflamatórios sistêmicos, ao correlacionar estas relações com PCRus, um marcador inflamatório com valor no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento de processos inflamatórios na população geral e em alguns estudos de pacientes em TRS.

4 - Estudo 3: este artigo, formatado nas normas do *Journal of Endodontics* (anexo B), avalia os marcadores inflamatórios e variáveis clínicas entre grupos de pacientes com e sem lesões endodônticas, verificando a existência de correlação com diferenças entre grupos e entre as lesões e MI.

5 - Discussão e considerações finais: ao final, tece alguns comentários sobre os resultados já discutidos nos três artigos e faz ponderações sobre o prosseguimento na linha investigatória usada no trabalho.

2 DESENVOLVIMENTO

A doença renal crônica (DRC) é definida como o comprometimento funcional e/ou estrutural do parênquima renal, caracterizada pela redução da excreção de creatinina ou cistatina C, ou alteração no sedimento urinário (hematúria glomerular), proteinúria e/ou dano estrutural aferido por método de imagem (ultrassonografia, tomografia, etc.) ou mesmo tecido renal obtido por biópsia (KIRSZTAJN et al., 2014). A prevalência de DRC na população geral tem aumentado em nível mundial, atingindo percentuais de 14,8% e 6,9% para os estágios 1-5 e 3-5, respectivamente, conforme dados norte-americanos do período de 2013-2016 (USRDS, 2018). Estudo da carga global de doenças aponta que a DRC teve um crescimento mundial de 8%, no período de 1990-2010 (MURRAY et al., 2012). A partir dos mesmos dados epidemiológicos, o incremento de DRC no Brasil, entre 2005 e 2016, foi de 43% (MALTA, 2017).

Deste contingente populacional com DRC, percentual próximo a 0,02% ao ano (200ppm) evoluirá para doença renal avançada, necessitando terapia renal substitutiva (TRS) ou transplante renal. As taxas de incidência e prevalência de pacientes em TRS são variadas, com dados não ajustados do sistema de acompanhamento norte-americano para o ano de 2016 sendo de 373 e 2.160 por milhão, respectivamente (USRDS ANNUAL DATA REPORT, 2018). Dados do censo brasileiro de 2014, a partir dos centros de diálise, mostraram incidência e prevalência de 180 e 552 pacientes em TRS por milhão, com diferenças regionais substantivas (SESSO et al., 2016). As variações regionais devem-se a diferentes fatores etiológicos, ambientais e genéticos, mas principalmente por dificuldades na detecção e seguimento da DRC. No Brasil, atualmente, cerca de 126.000 pacientes realizam TRS, com aproximadamente 90% destes em hemodiálise (HD) e os demais em diálise peritoneal (DP).

A DRC é fator significativo no aumento de morbidade e mortalidade desde seus estágios iniciais, mas reduz substancialmente a qualidade de vida e sobrevida em estágios avançados e quando já em TRS. A taxa de mortalidade anual da população em diálise situa-se entre 15 e 20%. No último censo brasileiro esta taxa foi de 19% (SESSO et al., 2016; SILVA et al., 2009). Muitos fatores participam deste desfecho, uma vez que a DRC produz consequências metabólicas (acidose, anemia, hiperuricemia, distúrbio glicêmico, dislipidemia, distúrbio eletrolítico), imunológicas (comprometimento da imunidade celular, humoral e inata), desnutrição proteico-calórica, distúrbio mineral ósseo (hiperparatireoidismo secundário), alterações hemodinâmicas (hipertensão, circulação hiperdinâmica, hipertrofia ventricular esquerda, hipervolemia), além de fatores outros relacionados à própria terapia dialítica. Tudo isto, juntamente com aspectos decorrentes da(s) patologia(s) de base que

ocasionou ou contribuiu para a enfermidade renal, com a hipertensão arterial e diabetes mellitus sendo as principais, produz um quadro que exige abordagem complexa e multidisciplinar para seu tratamento.

Apesar do aumento do conhecimento médico e melhorias tecnológicas nos sistemas dialíticos, a sobrevida destes pacientes não tem mudado substancialmente. Em parte, também, pela faixa etária mais elevada e maior número de comorbidades dos pacientes incidentes, e que são elementos influentes na sobrevida (KHAN, I.H., 1991; SILVA et al., 2009). Contudo, na verificação das causas de mortalidade, em todos os levantamentos, as doenças cardiovasculares destacam-se como principais, geralmente acima de 40% (SESSO et al., 2016; USRDS ADR 2018 VOL 2, 2018).

Outro achado reiterado nos estudos de pacientes em TRS é a malnutrição, com dados que oscilam conforme a metodologia utilizada, mas sempre acima da população geral. Estudo brasileiro encontrou 12 a 94% de pacientes malnutridos, conforme os parâmetros bioquímicos e antropométricos utilizados (DE OLIVEIRA et al., 2010). Dentre os parâmetros usados para avaliar o estado nutricional, a albumina sérica tem sido medida em múltiplos estudos, e mostra forte correlação com taxas de mortalidade, tanto em estudos transversais (SANTOS et al., 2015; WINTER et al., 2016; ALLAWI, 2018) como prospectivos (ALFONSO et al., 2014). Importa ressaltar que a albumina sérica não é um marcador precoce de desnutrição, com vida média de 19 a 21 dias e não implica a sua diminuição, necessariamente, em aporte proteico reduzido e/ou perda, seja urinária em pacientes com proteinúria ou pela diálise em si. A síntese hepática pode sofrer comprometimento em decorrência de efeitos inflamatórios sistêmicos, tornando a albumina também um marcador inflamatório e, devido a correlação com a sobrevida dos pacientes dialisados, mostra-se importante marcador prognóstico (SANTOS et al., 2015).

Processos inflamatórios sistêmicos são prevalentes em pacientes hemodialisados, com múltiplos fatores podendo causá-los, desde os decorrentes do método dialítico propriamente, como contato do sangue diretamente com membranas dialisadoras e soluções de diálise, a presença de cateteres para acesso vascular, infecções relacionadas a acesso vascular nativo ou protético, efeitos hemodinâmicos de hipertensão e sobrecarga de volume, dislipidemia e focos infecciosos diversos, dentre os quais, dentários (KATO et al., 2008; MORAES; RIBEIRO; PECOITS FILHO, 2018).

Profissionais da área de nefrologia tem, de há muito, buscado melhor entender e tratar a reposta inflamatória sistêmica, uma vez que, entre outras consequências, está a piora nutricional, contribuição para causa e/ou progressão da doença aterosclerótica, resistência à

ação de agente estimulador da eritropoiese (EPO) com dificuldade na correção da anemia, a qual também está associada à sobrevida (REGIDOR, 2006; DO SAMEIRO-FARIA et al., 2013).

Com relação à nutrição, o complexo inflamação-malnutrição está bem definido como contribuinte para pior evolução destes pacientes, a partir da associação de marcadores inflamatórios sistêmicos elevados e de malnutrição com maior mortalidade (HWANG et al., 2015; ALLAWI, 2018).

Dentre os fatores etiológicos de inflamação sistêmica, um que ainda é relativamente pouco explorado consiste na presença de focos odontogênicos. Dada a multiplicidade de comorbidades frequentemente presentes em pacientes dialisados, associada às dificuldades de financiamento dos serviços de nefrologia e mesmo a percepção do próprio paciente quanto à importância da saúde oral, é comum a pouca atenção odontológica.

Muitos trabalhos, a maioria estudos transversais, mostraram a frequência de lesões inflamatórias periodontais e sua gravidade nesta população. Mesmo antes de desenvolver DRC terminal, a partir de 12.947 participantes do NHANES III, Fisher et al.(2008) encontraram associação do estado periodontal com prevalência de DRC. Também, em pacientes dialisados, a prevalência de lesões periodontais mostrou-se maior e mais severa em alguns estudos (KSHIRSAGAR et al., 2009; CHEN et al., 2011). Entretanto, devido à heterogeneidade dos estudos e sendo a maioria transversais, há dúvidas quanto à sua participação em desfechos. Ruospo et al. (2014), em metanálise, encontraram prevalência de periodontite de 56% em pacientes com DRC dialisados, mas a heterogeneidade entre os estudos não permitiu conclusão sobre a correlação com mortalidade cardiovascular ou de qualquer causa. Ariyamuthu et al.(2013) de forma semelhante, em revisão sistemática, não encontrou dados conclusivos entre doença periodontal com DRC, embora a concomitância entre as mesmas e o aparente efeito bilateral de causalidade, assim como a influência na ocorrência de doença cardiovascular, fosse provável. Ricardo et al.(2015), em 10.775 participantes do NHANES III, com 14 anos de seguimento, encontraram efeito aditivo entre periodontite e DRC sobre a mortalidade total, mas não cardiovascular, mesmo que nos indivíduos com DRC a presença de periodontite elevasse a mortalidade cardiovascular em 35%.

A ligação entre inflamação sistêmica, doença cardiovascular aterosclerótica e malnutrição (síndrome MIA) tem recebido atenção como decisiva na evolução desfavorável em pacientes renais em diálise. Em análise transversal de pacientes hemodialisados, houve associação de DCV com inflamação-malnutrição (TERRIER et al., 2005; ALLAWI, 2018),

assim como Yao et al., em revisão sobre o tema, encontraram associação e, mais recentemente, Hwang et al. numa coorte prospectiva também obtiveram resultados semelhantes (YAO et al., 2004; HWANG et al., 2015).

A associação entre infecção focal com enfermidades sistêmicas foi revisada por Miller, em 1891, ponderando a disseminação de microrganismos via hematogênica e/ou linfática até locais distantes (MILLER; BERLIN, 1891). Desde então, após um período de pouca ênfase sobre o tema, trabalhos têm voltado a explorar a associação de infecção focal com patologias sistêmicas inflamatórias/infecciosas. Os mecanismos envolvidos são a disseminação hematogênica de microrganismos ou de suas toxinas (endotoxinas a partir de bactérias Gram negativas e ácido lipoteicóico de Gram positivas) e/ou de mediadores inflamatórios decorrentes da resposta do hospedeiro produzidos localmente e liberados sistemicamente (S. K. THODEN VAN VELZEN, 1984).

Em particular, a associação de focos infecciosos dentários com doenças sistêmicas é destacada, sendo abordada em revisões sobre o tema (SEGURA-EGEA; MARTÍN-GONZÁLEZ; CASTELLANOS-COSANO, 2015; SASAKI et al., 2016b) e publicações de trabalhos envolvendo a presença e gravidade da doença oral com DCV (KSHIRSAGAR et al., 2009). Estudo experimental em modelo de periodontite apical, definida como uma reação inflamatória à presença de micro-organismos e/ou outros irritantes dentro do canal radicular de um dente (ABBOTT, P.V., 2004), induzida em ratos, encontrou elevação de citocinas inflamatórias (PCR, IL1 e IL6) e dano reversível e irreversível em órgãos distantes, confirmando a repercussão sistêmica da PA (ZHANG et al., 2016). Estudo multicêntrico de 4.205 pacientes em HD, mostrou associação da saúde oral com mortalidade de todas as causas e por DCV, mas análise em outra publicação do mesmo grupo de pacientes não encontrou maior mortalidade geral ou por DCV correlacionada à gravidade de lesões periodontais (PALMER et al., 2015; RUOSPO et al., 2017). O mesmo grupo, em revisão sistemática de estudos observacionais sobre saúde oral em pacientes com DRC, encontrou maior prevalência de doença periodontal nos portadores de DRC estágio 5d que nos estágios 1-5, não havendo concluído sobre diferença na mortalidade. Observaram a grande heterogeneidade entre os estudos, que não permitiu metanálise (RUOSPO et al., 2014). Metanálise de estudos prospectivos encontrou maior mortalidade geral mas não por DCV, associada à doença periodontal (HOU et al., 2017; ZHANG et al., 2017). A doença periodontal está associada com inflamação sistêmica, havendo dados que apontam para provável causalidade. Estes dados derivam principalmente da presença de biomarcadores inflamatórios, como citocinas (IL1, IL6, TNF α) e PCR, cuja elevação mostra associação com lesões periodontais

e endodônticas (NADEEM et al., 2009; GARNEATA et al., 2015), assim como alguns dados evidenciaram redução desses marcadores após tratamento dentário (SIRIBAMRUNGWONG; YOTHASAMUTR; PUANGPANNGAM, 2013; YAZDI et al., 2013).

A associação entre lesões inflamatórias crônicas de origem endodôntica (pulpite e periodontite apical) com inflamação sistêmica e com DCV vem sendo demonstrada em estudos observacionais. Gomes, M. et al. (2016), em 278 participantes do Estudo do Envelhecimento de Baltimore, Caplan, D.J. et al. (2006), em estudo com seguimento de até 32 anos de 708 homens; Costa, T.H.R. et al. (2014), em 103 pacientes angiografados para DCC; Willershhausen, I. et al. (2014), em 248 pacientes com infarto agudo do miocárdio, todos encontraram maior prevalência de periodontite apical (PA) associada à doença cardiovascular aterosclerótica. Em estudo observacional de 182 pacientes com PA pareados com 182 sem PA, de uma comunidade assistida em hospital luterano da Universidade de Nova Iorque, em análise multivariada, foi observado 5,4 vezes maior chance de DCV (AN et al., 2016). Outro estudo, analisando 120 pacientes, randomizados, da população de Estocolmo com exame odontológico em 1985, avaliados em 2003, encontraram associação entre PA (presentes em 40,8%) e DCV (VIRTANEN et al., 2017). Em estudo transversal em 508 pacientes finlandeses, separando grupos com doença coronariana não significativa, estenose >50% e síndrome coronariana aguda, houve correlação desta última com PA mais grave em dentes não tratados, e PCRus mais elevada nos que apresentaram espaço periapical alargado (PUSSINEN et al., 2016). Petersen et al. (2014), ao analisar a carga aterosclerótica na aorta abdominal e presença de PA através de tomografia de corpo inteiro realizada para patologias diversas, em 531 indivíduos, encontraram correlação positiva, em análise multivariada, de PA em dentes sem tratamento endodôntico (TE) com a carga cálcica aórtica, mas a correlação foi inversa nos dentes com TE.

Em duas metanálises também foi encontrada associação entre doença endodôntica e aterosclerose, com provável relação causal, mas a heterogeneidade entre os estudos e delineamento observacional não permitiu conclusão (GOMES et al., 2016; AMINOSHARIAE; KULILD; FOUAD, 2018; AMINOSHARIAE; KULILD; FOUAD, 2018). A revisão sistemática de Berlin-Broner (2017) igualmente mostrou associação entre DCV e PA. Gonzáles Navarro et al. (2017), em revisão sistemática onde foram excluídas lesões periodontais, encontraram associação entre PA crônica com eventos cardiovasculares aterotrombóticos, os quais também correlacionaram com edentulismo e pior estado de higiene oral.

A prevalência de PA, em estudos epidemiológicos revisados, variou de 14-70%, sendo os critérios de inclusão, método diagnóstico, além de variáveis demográficas, impactantes nesta variabilidade (ERIKSEN; KIRKEVANG; PETERSSON, 2002).

Na população em hemodiálise, a prevalência de PA é pouco conhecida. Em estudo que avaliou 40 pacientes em TRS, não diabéticos, pareados com 40 pacientes sem DRC, foi encontrado maior prevalência de PA em todos os dentes e nos dentes com TE nos pacientes em diálise, a partir de radiografia panorâmica digital, sugerindo influência da doença renal nos resultados do tratamento (AMINOSHARIAE et al., 2017).

A partir dos resultados disponíveis, é necessária a investigação do estado da saúde oral dos pacientes em TRS a fim de identificar possíveis focos inflamatórios, sua prevalência e severidade, e a influência na saúde sistêmica, especialmente inflamatória, que pode contribuir para a aterosclerose e a malnutrição, causas principais da elevada morbimortalidade nesta população.

Apesar da plausibilidade biológica, não há elementos suficientes para concluir sobre o efeito do tratamento dentário na evolução da DCV, mas os resultados favoráveis na redução de MI em pacientes tanto em HD como DP, como mostraram os estudos de Kociygit, I et al.(2014)., com redução de PCR após tratamento de doença periodontal em pacientes em DP e de resultados semelhantes em pacientes em HD (YAZDI et al., 2013), reforçam possível causalidade.

Aspecto importante ao estudar pacientes em diálise, particularmente HD, é conhecer a realidade social-econômica-cultural destes, assim como dos centros de tratamento dos mesmos. Sua terapia envolve, como regra geral, três sessões semanais com duração de 4 horas, realizadas em centros para onde os mesmos devem se deslocar, muitas vezes fora de seu município de domicílio. Muitos destes pacientes portam comorbidades que influem na sua autonomia para deslocamentos, além de restrições financeiras. Aspectos estes que repercutem no estado psicológico, negativamente. Este panorama, de uma maneira sucinta, torna o acesso para medidas preventivas, diagnósticas e terapêuticas de doença oral dificultada. Mesmo para avaliações de lesões periapicais, que envolvem estudo radiográfico, há sérias dificuldades. Este é o motivo (especulação do autor), pelo qual há dados principalmente de doença periodontal e outras alterações orais, passíveis de serem realizadas durante as sessões de hemodiálise, à “beira-da-poltrona”, mas são escassas as informações sobre lesões de origem endodôntica.

Para o diagnóstico de lesões periapicais, radiografias panorâmicas ou periapicais podem ser utilizadas, tendo a última maior sensibilidade e especificidade. O índice periapical

(PAI; *Periapical Index*), validado em 1986 por Ørstavik, a partir do confronto com as categorias de Brinolf, que previamente correlacionou os achados radiográficos com dados histológicos, é utilizado para caracterizar as lesões periapicais (ØRSTAVIK, D. et al., 1986); (Anexo B). Outro método, com maior sensibilidade, é a tomografia computadorizada de feixe cônico, que parece apresentar melhor correlação com o volume da lesão periapical, devido à avaliação tridimensional, sendo superior à radiografia convencional (MAIA FILHO EM, CALISTO AM, DE JESUS TAVAREZ RR, DE CASTRO RIZZI C, BEZERRA SEGATO RA, 2018). Contudo, o custo elevado, a maior dose de radiação (não adequado para fins epidemiológicos) e a não estabelecida correlação entre os achados imagenológicos com intensidade do processo inflamatório, tornam o método periapical adequado para o estudo.

Para avaliação do estado inflamatório sistêmico em pacientes renais crônicos em diálise, a mensuração de PCR, IL6, TNF α e IL1 tem sido utilizada. A elevação da PCR está associada a eventos ateroscleróticos, refletindo a participação da inflamação no processo. Revisões de Pitthan e de Ridker enunciam a larga literatura sobre o tema (SUL et al., 2010; RIDKER, 2003) e Wu, em 2017, revisou os mecanismos do processo inflamatório imunológico da aterosclerose. Em pacientes dialisados, estudos mostraram maior mortalidade associada com níveis elevados de PCR, assim como com a hipoalbuminemia, indicando sua associação (HWANG et al., 2015; YAPRAK et al., 2016).

Na busca de outros marcadores inflamatórios e sua possível predição de risco nos pacientes em diálise, as relações neutrófilos/linfócitos (RNL) e plaquetas/linfócitos (RPL) têm sido avaliadas. Alguns estudos apresentaram correlação entre estas, PCR e mortalidade. Turkmen et al.(2012; 2013) encontraram as RNL e RPL correlacionadas com níveis de IL6, TNF α e PCR em pacientes tanto em HD como em DP, sendo maior a correlação da RNL com MI nos pacientes em DP que em HD. Observaram também que os níveis de albumina e colesterol, marcadores nutricionais, correlacionaram negativamente com a RNL. Okyay et al.(2013), encontraram também RNL maior nos pacientes portadores de insuficiência renal pré-dialíticos e em diálise (HD e DP), correlacionando positivamente com PCR e IL6 e negativamente com albumina e hemoglobina. Noutro estudo, Catabay et al (2017), analisando 180 mil pacientes em HD, encontraram RNL maior com poder preditor de mortalidade em análise multivariada, assim como a RPL, tendo esta menor poder estatístico. Em estudo multicêntrico com 43.272 pacientes em HD, foi encontrada correlação entre PCR, RNL e hipoalbuminemia (MALHOTRA et al., 2015). Estudo prospectivo de Yaprak et al.(2016), constatou maior mortalidade em pacientes hemodialisados com maiores RNL, RPL e PCR. Neste estudo, a RPL mostrou mais forte predição. Huang et al. (2015), avaliando 253

pacientes com DM, sendo 115 com nefropatia diabética (ND) inicial, pareados a 210 controles, observaram chance de 2,088 de ter ND para cada uma unidade de aumento na RNL, assim como a PCR foi maior nos diabéticos com nefropatia. Revisão de estudos que avaliaram a RNL e o prognóstico de pacientes diabéticos quanto à nefropatia e sua evolução, assim como a ocorrência de eventos cardíacos maiores e sua recorrência, constatou valores de RNL associados positivamente com estes desfechos (DIGANGI, 2016). Desta forma, a avaliação destas relações, disponíveis no acompanhamento rotineiro dos pacientes em TRS, pode ser explorada como um indicador da resposta inflamatória e prognóstico nesta população.

A maioria dos pacientes em TRS apresenta anemia secundária à doença renal. Para seu tratamento, o uso de agente estimulador da eritropoiese (EPO) é rotineiramente utilizado. Embora os níveis de hemoglobina preconizados pela diretrizes KDIGO (KELLUM et al., 2012) sejam entre 11 e 12g/dl, análise de 58.000 pacientes em HD mostrou que níveis na faixa superior destes limites e entre 12 e 13g/dl quando em medida basal (sem uso de EPO), como também uma melhor resposta à EPO e o uso de EPO (mesmo que os níveis de hemoglobina não alcançassem o alvo), apresentaram melhor sobrevida (REGIDOR, 2006). Como possível causa destes dados está a menor inflamação presente nos respondentes ou que não necessitam usar EPO. Alguns pacientes apresentam pior resposta à EPO, o que pode dever-se ao estado inflamatório. Estudos têm observado associação da resistência à ação da EPO com inflamação e com pior evolução clínica (GARNEATA et al., 2015; DO SAMEIRO-FARIA et al., 2013). Foi observada melhora dos níveis de PCR e da resposta à EPO em pacientes em DP após tratamento de doença periodontal (SIRIBAMRUNGWONG; YOTHASAMUTR; PUANGPANNAM, 2013). Garneata, em estudo observacional de 263 pacientes em HD, encontrou alta prevalência de doença periodontal (75%, sendo 23% severa), correlacionada à resistência à darbepoetina (agente estimulador da eritropoiese), PCR elevada e malnutrição (avaliada por albumina sérica e por avaliação global subjetiva). Em 34 pacientes em hemodiálise, foi observado que a necessidade de maior dose de EPO estava associada a maiores níveis de PCR e inversamente com albumina e ferro sérico, com a presença de foco inflamatório ou neoplasia em todos, exceto 2 pacientes, nos quais os autores não encontraram explicação para a baixa resposta à EPO. Concluíram pela importância do processo inflamatório na hiporesponsividade à EPO. O mesmo grupo, em estudo anterior, encontrou PCR elevada como forte preditora de mortalidade em pacientes hemodialisados (BÁRÁNY; DIVINO FILHO; BERGSTRÖM, 1997). Revisão sobre os aspectos fisiopatológicos da resistência à EPO em pacientes dialisados, feita por Alves et al, mostrou que a inflamação crônica, através de produção de citocinas (TNF α , IL6, IL1, INF γ), induz

hiporresponsividade de células progenitoras eritropoiéticas e/ou reduz a disponibilidade de ferro a partir do sistema reticulo-endotelial para a síntese de hemoglobina (ALVES et al., 2015). Oliveira Jr et al, em outra revisão, abordaram dados relativos à maior morbimortalidade associada à anemia em pacientes dialisados e a inflamação como importante determinante da resistência à EPO (OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2015).

Os estudos e conclusões anteriores indicam a plausibilidade da associação causal entre inflamação crônica decorrente, dentre outras fontes, de infecções dentárias e processos endodônticos, como periodontite apical crônica, muitas vezes oligo ou assintomática, com a ocorrência de doença aterosclerótica, malnutrição e resistência à EPO. Impõe-se avaliar esta população para a prevalência do comprometimento endodôntico crônico, ao mesmo tempo que, usando medidas práticas e de baixo custo, observar a possível associação entre estas lesões dentárias com a resposta inflamatória sistêmica e/ou suas consequências.

Baseado nos resultados citados, o estudo buscou acrescentar informações à literatura sobre uma população de doentes renais em hemodiálise, aumentando o banco de dados epidemiológicos, e com validade externa para este contingente de pacientes, pela similitude dos processos fisiopatológicos presentes em portadores de DRC em TRS.

Cabe complementar este enunciado ressaltando a amostra estudada, face às dificuldades citadas previamente para obtenção dos dados radiográficos para diagnóstico de periodontite apical que, ainda que de conveniência, teve tamanho significativo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a prevalência, extensão e severidade de periodontite apical em pacientes realizando hemodiálise para tratamento de insuficiência renal crônica e sua correlação com marcadores inflamatórios sistêmicos e nutricionais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar a prevalência, extensão e severidade de periodontite apical numa população de pacientes em hemodiálise;
- b) Mensurar a correlação entre lesões periapicais crônicas e marcadores inflamatórios sistêmicos (PCRus, RNL, RPL, PCRus/albumina);
- c) Verificar a correlação entre marcadores inflamatórios e variáveis clínicas em pacientes em hemodiálise;
- d) Aferir a correlação entre PCRus e PCRus/albumina com RNL e RPL em pacientes em hemodiálise.

4 ARTIGOS CIENTÍFICOS

4.1 ARTIGO 1 – Argenta, L.C., Machado, C.T.S., Bier, C.A.S. PREVALÊNCIA DE PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE.

PREVALENCE OF APICAL PERIODONTITIS IN PATIENTES ON HAEMODIALYSIS

Laércio Cassol Argenta^{1,2}

Camila Tibúrcio dos Santos Machado¹

Carlos Alexandre de Souza Bier¹

¹Health Sciences Center, Federal University of Santa Maria.

Address correspondence: Laércio Cassol Argenta, Departamento de Clínica Médica, UFSM; Av. Roraima no. 1000, post office box 5082. Camobi, Santa Maria – RS, Brazil. Tel.: +55 55 32208508; CEP: 97015-900. E-mail: cassolargenta@gmail.com

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

ABSTRACT

Introduction:

Renal replacement therapy (RRT) has high mortality, with systemic inflammation causally associated with cardiovascular disease (CVD) and responsible for unfavorable outcome. Dental foci may be the source of systemic inflammation and are little studied in this population.

Objective:

This study aimed to evaluate the prevalence of apical periodontitis (AP) in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis (HD) program.

Method:

The population evaluated in this cross-sectional and analytical observational study consisted of 116 patients in dialysis therapy for more than 3 months at the dialysis unit of the Clínica Renal de Santa Maria, Santa Maria – RS, Brazil. Patients under 18 years old, with neoplasm, edentulous or not concordant were excluded. The evaluation consisted of complete periapical radiographic survey, performed during the year 2018, in the room of the dialysis unit itself.

Results:

A total of 161 (7.2%) teeth with AP, 52% with PAI index (Ørstavik) = 3 and 48% PAI index 4 and 5 were found in 2,245 examined teeth. Endodontic treatment (ET) was found in 64 (2.85%) teeth, with 57% of these presenting AP. In 64 (55%) patients AP was detected. The average number of teeth per patient was 19 and the mean of AP per patient was 2.5.

Conclusion:

A high prevalence of AP was observed in this population on hemodialysis along with a high AP rate in endodontically treated teeth, showing the need for greater dental care in these patients.

Keywords: Apical periodontitis. Hemodialysis. Endodontic lesion. Chronic renal disease

RESUMO

Introdução:

Pacientes em terapia renal substitutiva tem alta taxa de mortalidade, com inflamação sistêmica causalmente relacionada à doença cardiovascular e desfechos desfavoráveis. Focos dentários podem ser origem de inflamação sistêmica e são pouco avaliados nesta população.

Objetivo:

O estudo avaliou a prevalência de periodontite apical (PA) em pacientes com insuficiência renal crônica em programa regular de hemodiálise.

Método:

Estudo analítico observacional e transversal avaliou uma população de 116 pacientes em terapia hemodialítica na unidade da Clínica Renal de Santa Maria, Santa Maria-RS, Brasil. Foram excluídos pacientes menores de 18anos, com neoplasia, edêntulos ou que não desejassem participar. A avaliação consistiu de radiografias periapicais de todos elementos dentários, obtidas na própria unidade de diálise, durante o ano de 2018.

Resultados:

Um total de 161 dentes (7,2%) com PA, 52% com índice PAI (Ørstarvik) = 3 e 48% com índice PAI 4 e 5 foram encontrados nos 2.245 dentes avaliados. Tratamento endodôntico (TE) achado em 64 (2,85%) dentes, com 57% destes apresentando PA. Em 64 (55%) pacientes foi constatada PA. O número médio de dentes por paciente foi de 19 e a média de PA por paciente foi 2,5.

Conclusão:

Uma alta prevalência de PA foi observada nesta população de pacientes em hemodiálise, com elevada taxa de PA em dentes com TE, realçando a necessidade de maior atenção odontológica.

Palavras chave: Periodontite apical. Hemodiálise. Lesão endodôntica. Doença Renal Crônica.

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) affects more than 10% of the world population (USRDS, 2018), with about 0.06% of the Brazilian population, 126,583 patients, on RRT and the annual incidence of new patients starting RRT of 194 ppm of inhabitants (1). The annual mortality rate of patients with RRT [peritoneal dialysis(PD) and HD] is high, with cardiovascular diseases (CVD) accounting for more than half of the deaths (15-20%) (1),(2). CVD results from the atherosclerotic process, as a consequence of factors such as smoking, hypertension, dyslipidemia, family history of CVD, diabetes mellitus, among others (3 -5).

Atherosclerosis is an inflammatory process and is frequent in dialyzed patients, resulting from many factors, such as mechanical stress due to systemic arterial hypertension and hypervolemia, vascular reaction to dyslipidemia, uremic toxins, changes in glyceic metabolism, infections related to dialysis (peritonitis in PD, infections in native or prosthetic vascular accesses in HD), bioincompatible dialysis solutions, oligo or asymptomatic infections such as periodontitis and pulpal / periapical lesions, transplanted grafts not functioning etc ...

Malnutrition is common and associated with mortality in patients on RRT (5). Plasma albumin is a nutritional marker and inversely correlated with mortality in dialyzed patients, with decreased levels because of systemic inflammation, constituting the MIA syndrome (malnutrition-inflammation-atherosclerosis) (7, 8).

These factors led to the study of the causes and mechanisms of systemic inflammation in CKD. The major systemic inflammatory markers resulting from host response to infectious or non-infectious agents, with macrophages, lymphocytes and neutrophil reaction, are the proinflammatory cytokines (interleukins 1 β , 6, 8 and 17), TNF α and C-reactive protein) and inflammatory regulators, in the tissue repair stage, IL10 and TGF β (9, 10). These markers have shown a correlation with CVD in patients undergoing RRT, especially C-reactive protein (CRP), although their cutoff is uncertain (ELEWA et al., 2012) (7, 11).

Dental infectious foci have been investigated as the source of inflammation in patients with CKD on RRT, but few studies are prospective and even less of intervention. The majority of the studies evaluated periodontal disease, with evidence of systemic repercussion, but without defining a causal relationship with hard outcomes (12 - 14).

Endodontic lesions (pulpitis, pulp necrosis and AP) caused by the presence of bacterial infection within the root canal system of teeth and the pathophysiology is similar to periodontal disease, but it is less studied in chronic renal patients. From the rupture of the dentin structure, by caries, traumas or even secondarily to dental procedures, the entrance of bacteria in the pulp region, in sufficient number and symbiotic composition, leads to the response of the host with the production of an inflammatory-infectious process. Pulpal infection evolves through the apical foramen, causing AP. Acute conditions are usually symptomatic and lead to dental care with subsequent treatment. Chronic AP are frequent and oligo or asymptomatic, remaining a long time generating local inflammatory mediators and their systemic dispersion. Even after endodontic treatment, the radiological finding of AP is frequent (13). The systemic inflammation of dental origin is associated with atherosclerotic events, diabetes mellitus and CKD evolution, suggesting causality (14 - 19). AP has a high

prevalence in the general population but the data in the population on RRT are scarce (15, 20 - 23).

The aim of the study was to evaluate the prevalence of AP in a population with CKD on HD, through periapical radiographs, evidencing the prevalence of inflammatory foci, frequently asymptomatic and amenable to treatment.

MATERIAL AND METHODS

Design:

This is a cross-sectional observational and analytical. It was conducted and reported in accordance with the STROBE Statement (24).

Study population:

The study sample was of convenience and consisted of 116 patients (53 women and 63 males) with chronic renal disease (CKD) on regular hemodialysis program at the head unit of the Renal Clinic of Santa Maria - RS, Brazil. The assisted population (450,000 inhabitants) comes from the central region of the state of Rio Grande do Sul, Brazil, covered by the 4th State Health Coordination. The prevalence of patients on RRT in 2018 was 664 ppm, with 299 on dialysis. Of these, 30 were in PD, 27 did not agree to participate and 48 were edentulous. The sample was taken from the remaining 194. The RRT is performed in two units of the Renal Clinic of Santa Maria, with the same care protocols and equipment, and the allocation is according to displacement facilities and/or vacancy availability for therapy. The radiological examination was performed at the head unit, with the patients dialyzing in this unit or moving to it. For 85% of the patients the RRT was funded by the National Brazilian Public Health System (SUS). All prevalent patients on hemodialysis program in 2018 were invited to participate in the study, signing a free and informed consent form, after explaining the study objective, phases and the risks involved. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Santa Maria. Patients younger than 18 years old, with neoplasias, edentulous and those who did not agree to participate were excluded. Data were obtained during the year 2018.

Radiological examination:

It consisted of a periapical radiographic survey of the dental arch, excluding the third molars. Intraoral radiographs were obtained in the dialysis unit, in a room away from the dialysis treatment sites. The radiographs were standardized using a positioner (parallelism technique), with the Timex 70E X-ray apparatus (Gnatus - Equipamentos Médico-odontológicos Ltda, São Paulo, SP Brazil). The X-ray unit operated with 70kVp and current of 7.0 mA and with

0.04 seconds of exposure. The RVG 5100 rigid digital sensor (CMOS type) (Carestream Health, Rochester, NY, USA) was used to capture the images, which were stored in the Dental Imaging Software program.

Radiographic evaluation:

Digital images were analyzed on a computer screen in a dark room by a blinded and calibrated endodontist (Kappa 0,74). The following parameters were evaluated: the presence of periapical disease according to the periapical index (PAI) (25), the presence of obturated root canals and the radiographic quality of the obturation as adequate or inadequate according to Tavares et al. (28) and missing dental elements. Teeth with PAI index ≤ 2 were considered healthy (AP absent) and those with PAI index > 2 were considered disease (AP present).

Statistical analysis:

A descriptive and analytical statistics was performed. It was conducted and reported according to STROBE Statements(26).

RESULTS

The sample consisted of a total of 116 patients on regular hemodialysis program, with a mean age of 50 years, ranging from 21 to 82 years, being 35 (30%) diabetic and 63 (54%) of the male gender (Table 1) .

Table 1 – Characteristics of the study participants

Total number		116
Age (years)	mean	50
	minimum	21
	maximum	82
Gender	male	63 (54%)
	female	53 (46%)
Diabetes	present	35 (30%)
	absent	81 (70%)
Time HD	mean	58
	≤ 12	16 (14%)
	minimum	5
	maximum	323

HD= hemodialysis, Time HD=time on hemodialysis in months of treatment

The age distribution is shown in Figure 2, with the range from 45 to 60 years comprising 38% of the cases. As for the time of dialysis, the mean was 58 months, with 6 cases of less than 12 months and a minimum of 5 months for hemodialytic therapy. The longest treatment time was

323 months. The mean age, time on dialysis, body mass index, diabetes and gender distribution of non-radiographed toothed and edentulous groups did not differ from the patients x-rayed. In total 2,245 teeth were evaluated with periapical radiography, with an average of 19 teeth per individual. Two with one tooth each and one with 4 teeth, presented a periapical lesion each. The remaining participants had 5 or more dental elements, with a maximum of 28 teeth (the third molars were excluded from the analysis), with the distribution shown in Figure 1.

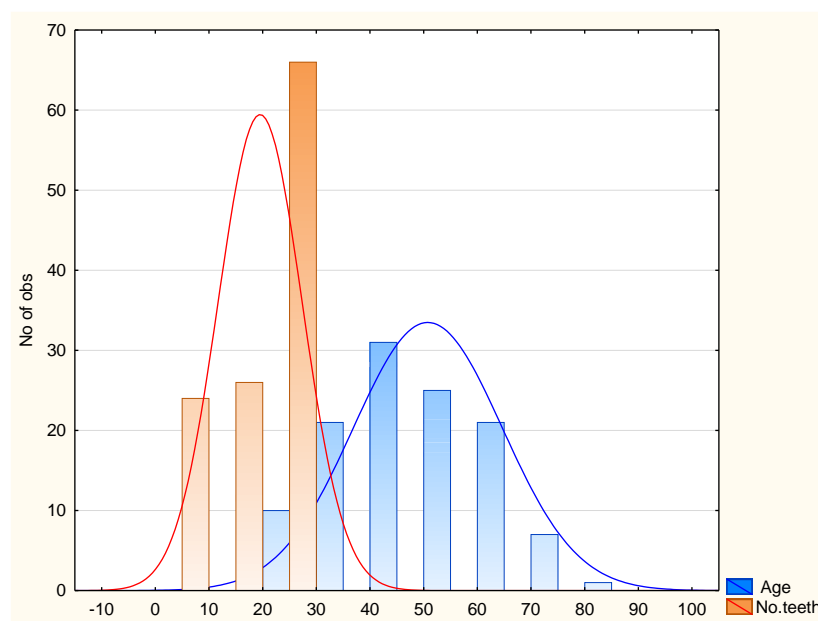


Figure 1– Histogram with distribution of cases accord age and no. teeth

Table 2 – Prevalence of AP and ET in the sample

No.of individuals	116
No. of teeth	2,245
Individuals with AP	64 (55%)
Mean AP/affected individual	2.5
Teeth with AP	161 (7.2%)
AP PAI index = 3	84 (52%)
AP PAI index= 4 e 5	77 (48%)
Teeth with ET	64 (2.85%)
Teeth with adequate ET	10 (15.6%)
Teeth with inappropriate ET	54 (84.4%)
Teeth with ET and AP	30 (57%)

AP=apical periodontitis, ET= endodontic treatment
PAI - periapical index of Ørstavik

AP were found in 161 teeth, with the PAI index equal to 3 in 52%, 4 in 14% and 5 in 34% of the cases. The mean of AP per affected individual was 2.5. The percentage of teeth with AP was 7.2% and that of participants with AP was 55%. ET was found in 64 teeth (2.85%), being considered adequate in 10 cases (15.6%) and inadequate in 54 (84.4%). Of the 54 teeth with inadequate endodontic treatment, 30 (57%) presented AP, which represented 18.6% of the total cases of AP and 1.34% of the total teeth examined. The data are shown in Table 2.

DISCUSSION

In the search for causes of systemic inflammatory manifestations in chronic renal patients in dialysis therapy, the presence of AP in 55% of the sample, corresponding to 7.2% of the dental elements, is significant. The prevalence of AP in population based studies, reviewed by Eriksen (2002), varied between 14 and 70% and the presence of AP in endodontically treated teeth between 20 and 44%. A study in the dental clinic of the University of Coimbra found PA in 4.4% of teeth and in 29.6% of teeth with ET (27). A Brazilian study at the State University of Rio de Janeiro (UERJ), analyzing 15,724 periapical radiographs of 1,126 patients, performed between 2000 and 2010, found 16.7% of AP in teeth with ET and in 44.65% of the patients referred for treatment (28). The finding of 2.85% of teeth with ET, of which 84.4% were considered inadequate, and in these 57% with AP, points out that results of ET can be substantial to occurrence of AP. Estrela (2008), in a total of 1,372 periapical radiographs in teeth with ET, found 66,3% of AP in teeth with ET inadequate (43.1%) and 16,5% in teeth with adequate ET (56.9%). The different prevalences found may have as main causes the method used (many epidemiological studies use panoramic radiographs, which have lower sensitivity than periapical radiographs), population and / or sample differences.

The present study evaluated a population with peculiarities regarding systemic health, presenting stage renal disease 5d (undergoing RRT). Chronic kidney patients in dialysis have compromised both innate and adaptive immunity, making responses to infectious processes potentially diverse from the general population (29).

The dialysis population has a high annual mortality rate (between 15 and 20%), with CVD and infectious diseases being the main causes (1, 2). The contribution of endodontic disease to CVD was suggested by studies that found association between these, acting as foci of systemic inflammation and contributing to atherogenesis (14, 15, 30 - 32).

Dental evaluation, specifically concerning endodontic aspects, in patients undergoing HD therapy is not part of the routine of their care, although the data show an association between oral health and morbidity and mortality (11, 33, 34). In the reviewed literature we found no

study of the prevalence of AP employing periapical radiography in hemodialysis patients, which makes the present research more relevant. One study compared non-diabetic patients on dialysis with a control group and observed a higher prevalence of AP in all teeth and teeth with ET (35).

The data from the present study show a high prevalence of AP both in teeth with and without ET, besides the absence of several dental elements in the patients. The percentage of edentulism in the study population was 20% (excluded from the analysis). The loss of teeth is due to periodontal and endodontic disease with edentulism being associated with malnutrition, atherosclerotic disease and morbimortality in chronic renal patients (36, 37).

Epidemiological studies are important to supplement information from experimental studies. The latter are deterministic in order to identify specific causal factors, but the epidemiological ones identify predictors or risk factors, and occur in a real-life context and with a greater chance of external validity. Patients on dialysis comprise a group with particular socio-demographic characteristics, with a high degree of comorbidities and, for the most part, a disadvantaged social extract. The chronic endodontic lesions are, in general, asymptomatic, not generating the "need" to seek dental care from the patients. They are, however, potential influencers in the clinical evolution, and the dental community must participate, together with the nephrology services, in its assistance. The data shown in this study reinforce this need, as well as further studies in this area.

CONCLUSIONS

The confirmation of the high prevalence of AP in dialysis patients, as well as the high PAI index in endodontically treated teeth, shows the need for greater dental care to this population. The data from studies, usually cross-sectional design, are not conclusive, but point to the importance of endodontic disease in the evolution of these patients. New epidemiological and intervention studies are needed in this population.

REFERENCES

1. Thomé FS et al. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *Braz J Nephrol (J Bras Nefrol)*. 2019;41(2):208–14.
2. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*.

- 1998;97(18):1837–47.
4. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10).
 5. de Oliveira CMC, Kubrusly M, Mota RSR, Silva CAB Da, Oliveira VN. [Malnutrition in chronic kidney failure: what is the best diagnostic method to assess?]. *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol.* 2010;32(1):55–68.
 6. Terrier N, Senécal L, Dupuy AM, Jaussent I, Delcourt C, Leray H, et al. Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2005;9(2):159–68.
 7. Alfonso AIQ, Castillo RF, Gallegos RF, Jimenez FJG. Estudio De La Albúmina Sérica Y Del Índice De Masa Corporal Como Marcadores Nutricionales En Pacientes En Hemodiálisis. *Nutr Hosp.* 2014;31(n03):1317–22.
 8. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz AB, Ramos AM, Sanchez-Niño MD, Martin-Cleary C, et al. Inflammatory cytokines as uremic toxins: “ni son todos los que estan, ni estan todos los que son”. *Toxins (Basel).* 2017;9(4):1–21.
 9. Elewa U, Sanchez-Niño MD, Martin-Cleary C, Fernandez-Fernandez B, Egido J, Ortiz A. Cardiovascular risk biomarkers in CKD: The inflammation link and the road less traveled. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1731–44.
 10. Hwang J, Jiang M, Lu Y, Wang C. Precedent Fluctuation of Serum hs-CRP to Albumin Ratios and Mortality Risk of Clinically Stable Hemodialysis Patients. *PLoS One.* 2015;March 20,(3):1–14.
 11. Palmer SC, Ruospo M, Wong G, Craig JC, Petruzzi M, De Benedittis M, et al. Dental health and mortality in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: A multinational cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(4):666–76.
 12. Wehmeyer MMHH, Kshirsagar A V., Barros SP, Beck JD, Moss KL, Preisser JS, et al. A randomized controlled trial of intensive periodontal therapy on metabolic and inflammatory markers in patients With ESRD: results of an exploratory study. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(3):450–8.
 13. Estrela C, Leles CR, Hollanda ACB, Moura MS, Pécora JD. Prevalence and risk factors of apical periodontitis in endodontically treated teeth in a selected population of Brazilian adults. *Braz Dent J.* 2008;19(1):34–9.
 14. Cotti E, Mercurio G. Apical periodontitis and cardiovascular diseases: previous findings and ongoing research. *Int Endod J.* 2015;48:926–32.
 15. Bains R, Bains VK. Lesions of endodontic origin: An emerging risk factor for coronary heart diseases. *Indian Heart J [Internet].* 2018;70(1317):S431–4.
 16. Paula B, Almeida F De. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Braz Oral Res.* 2018;32(suppl:e69):82–110.

17. Stanko P, Holla LI. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomed Pap*. 2014;158(1):35–8.
18. Sasaki H, Hirai K, M. Martins C, Furusho H, Battaglino R, Hashimoto K. Interrelationship Between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders. *Curr Pharm Des*. 27 de abril de 2016;22(15):2204–15.
19. Thorman R, Neovius M, Hylander B. Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish population. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(2):154–9.
20. Eriksen HM, Kirkevang L, Petersson K. Endodontic epidemiology and treatment outcome : general considerations. *Endod Top*. 2002;2(1):1–9.
21. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;
22. Ahmed I, Ali RW, Mudawi AM. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Sudanese population. *Clin Exp Dent Res*. 2017;3(4):142–7.
23. Surgery M. Prevalence of Apical Periodontitis in Different Communities : A. *Iran Endod J*. 2018;13(4):438–45.
24. Malta M et al. Iniciativa STROBE : subsídios para a comunicação de estudos observacionais STROBE initiative : guidelines on. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):559–65.
25. Orstavik D Kerekes K, Hm E, , Kerekes K. The periapical index : A scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol*’. 1986;2(1):20–34.
26. Elm E Von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement : guidelines for reporting observational studies. 2008;61:344–9.
27. Diogo P, Palma P, Caramelo F, Marques dos Santos JM. Estudo da prevalência de periodontite apical numa população adulta portuguesa. *Rev Port Estomatol Med Dent e Cir Maxilofac*. 2014;55(1):36–42.
28. Berlinck T, Tinoco JMM, Carvalho FLF, Sassone LM, Tinoco EMB. Epidemiological evaluation of apical periodontitis prevalence in an urban Brazilian population. *Braz Oral Res*. 2015;29(1):1–7.
29. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1526–33.
30. Caplan DJ. Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. *Endod Top*. 2005;8(1):15–35.

31. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Sant'Ana Filho M, Padilha DMP, Simonsick EM, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J*. 2016;49(4):334–42.
32. Willershausen I, Weyer V, Peter M, Weichert C, Kasaj A, Münzel T, et al. Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. *Odontology*. 2014;102(2):297–302.
32. Chen LP, Chiang CK, Peng Y Sen, Hsu SP, Lin CY, Lai CF, et al. Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):276–82.
34. Hou Y, Wang X, Zhang C-X, Wei Y-D, Jiang L-L, Zhu X-Y, et al. Risk factors of periodontal disease in maintenance hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(35):e7892.
35. Khalighinejad N et al. Association of End-stage Renal Disease with Radiographically and Clinically Diagnosed Apical Periodontitis: A Hospital-based Study. *J Endod*. 2017;43(9):1438–41.
36. Ioannidou E, Swede H, Fares G, Himmelfarb J. Tooth Loss Strongly Associates With Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *J Periodontol*. 2014;85(7):899–907.
37. González Navarro B, Pintó Sala X, Jané Salas E. Relationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systematic review. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(5):211–6.

4.2 ARTIGO 2 – Argenta, L.C., Bier, C.A.S. RELAÇÕES NEUTRÓFILOS / LINFÓCITOS E PLAQUETAS / LINFÓCITOS EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

NEUTROPHILS / LYMPHOCYTES AND PLATELETS / LYMPHOCYTES RELATIONS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Relações neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos em pacientes em hemodiálise

Laércio Cassol Argenta*; Carlos Alexandre Souza Bier*

*Federal University of Santa Maria, Healthy Sciences Center.

Corresponding author: Laércio Cassol Argenta. Departamento de Clínica Médica, UFSM; Av. Roraima nº 1000. Camobi, Santa Maria – RS. CEP 97105 – 900. Post office box 5082 Tel.: +55 55 3220 8508; E-mail: cassolargenta@gmail.com

The authors declare that there is no conflict of interest.

ABSTRACT

Introduction:

Systemic inflammation in dialysis patients is frequent and associated with major causes of morbidity and mortality, so effective and low-cost detection and monitoring methods are required.

Objective:

The study aims to evaluate the relationship between neutrophil/lymphocytes (NLR) and platelets/ lymphocytes (PLR) as inflammatory markers (IM) in renal patients under conventional hemodialysis(HD) treatment.

Methods:

A cross-sectional and analytical observational study evaluated 242 patients on hemodialysis for correlations between NLR and PLR with high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), hsCRP/albumin (hsCRP/alb) and albumin between them and each with clinical variables (age, time on dialysis, appearance of urea nitrogen (PNA), hemoglobin, Kt/v, parathyroid hormone, cholesterol and resistance to erythropoietin RI-EPO). The data were collected in a hemodialysis unit in the year 2018, based on the data obtained in the routine care to the patients, with the exception of hsCRP.

Results:

Correlations were significant between NLR and PLR with hsCRP, hsCRP/alb and albumin. hsCRP and hsCRP/alb correlated with PNA. The other clinical variables showed no correlation with inflammatory markers.

Conclusion:

NLR and PLR show promising results as IM in hemodialysis patients, thus their monitoring may be performed to follow their patient's evolution.

Key words: Inflammatory markers. Neutrophil / lymphocyte ratio. Platelet / lymphocyte ratio. Hemodialysis. C - reactive protein.

RESUMO

Introdução:

A inflamação sistêmica em pacientes em diálise é frequente e está associada às principais causas de morbidade e mortalidade, portanto métodos eficazes para sua detecção e monitoramento e de baixo custo são necessários.

Objetivo:

O estudo objetiva avaliar as relações entre neutrófilos/linfócitos (RNL) e plaquetas/linfócitos (RPL) como marcadores inflamatórios (MI) em pacientes renais em hemodiálise convencional.

Metodologia:

Estudo observacional transversal e analítico, avaliou 242 pacientes em hemodiálise, para as correlações entre as RNL e RPL com proteína C reativa ultrasensível (PCRus), PCRus/albumina (PCRus/alb) e albumina entre eles e de cada um com variáveis clínicas (idade, tempo em diálise, aparecimento nitrogênio ureico (PNA), hemoglobina, Kt/v, paratormônio, colesterol e resposta à eritropoietina IR-EPO). A coleta dos dados ocorreu em uma unidade de hemodiálise no ano de 2018, a partir dos dados obtidos no atendimento rotineiro aos pacientes, à exceção da PCRus.

Resultados:

As correlações foram significativas entre as RNL e RPL com PCRus, PCRus/alb e albumina. PCRus e PCRus/alb correlacionaram com PNA. As outras variáveis clínicas não mostraram correlação com os MI.

Conclusão:

RNL e RPL mostram resultados promissores como MI em pacientes em hemodiálise, com seu monitoramento devendo ser realizado para acompanhar a evolução dos mesmos.

Palavras chave: Marcadores inflamatórios. Relação neutrófilos/linfócitos. Relação plaquetas/linfócitos. Hemodiálise. Proteína C reativa.

INTRODUCTION

Chronic renal disease (CKD), defined as any reduction in the glomerular filtration rate and/or other functional or renal anatomical-structural alterations, affects more than 10% of the world population (1). The US statistical data show a prevalence of 14.8% of CKD in individuals older than 18 years (2). Revised Brazilian studies showed rates of 1.5 to 27%, according to the

population studied and methods used (3). Approximately 0.06% of the Brazilian population is in chronic renal replacement therapy (RRT), in an amount of 126,583 patients and annual incidence of patients initiating RRT of 194 ppm of inhabitants (4). The annual mortality of dialysis patients is high, between 15 and 20% (4, 5).

The cardiovascular disease (CVD) are the main causes of morbidity and mortality in the dialysis population and the cause of CVD is mainly atherosclerosis, affecting medium and large arteries, with an immune-inflammatory pathogenesis (6, 7). The definition of risk factors for atherosclerosis derives from population studies and are widely studied, with individual risk profiles from their presence or not (8, 9). In the dialysis population, in addition to traditional risk factors such as diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, obesity, family history of cardiovascular disease, arterial hypertension, other elements come into the picture, such as uremic environment and side effects to dialysis treatment. In addition, studies have shown an inverse epidemiology of some of the traditional risk factors for CVD, such as hypercholesterolemia and overweight / obesity associated with increased survival of these patients (10). Malnutrition is common in patients on RRT and is associated with mortality, with prevalences and degrees differing according to the methodology used in their evaluation (11 - 13). Plasma albumin is a marker of nutritional status and its levels depend on factors such as nutritional support, dialytic losses, proteinuria, and hepatic synthesis. The latter may be compromised by systemic inflammatory states, composing the malnutrition-inflammation syndrome, and hypoalbuminemia is also an inflammatory marker (13, 15).

Systemic inflammation is present in a high proportion of dialyzed patients, with different factors contributing to this, some arising or related to dialysis therapy and others not. These include: mechanical stress resulting from systemic hypertension and hypervolemia, vascular reaction to dyslipidemia, uremic toxins, changes in glycemetic metabolism, infections related to dialysis [peritonitis in peritoneal dialysis(PD), infections in native or prosthetic vascular accesses in hemodialysis], non-biocompatible dialysis solutions(PD) ou membranes (HD), oligo or asymptomatic infections and nonfunctioning transplanted kidney (15)(MORAES, T.P.; PECOITS F^o, R.; RIBEIRO, S.C; 2018, p1403-1413).

Inflammatory markers (IM) are molecules resulting from the immune response of the host to infectious and non-infectious agents, with the reaction of macrophages, lymphocytes and neutrophils generating pro-inflammatory and regulators cytokines, at the stage of tissue repair. The major pro-inflammatory cytokines are interleukins (IL) 1 β , 6, 8, 17, tissue necrosis factor (TNF α) and interferons (INF α , γ). Regulators are IL10 and transforming growth factor (TGF β). The C-reactive protein (CRP), produced mainly in the liver under IL6 stimulation,

has biological activities in the inflammatory process and is also a systemic inflammatory marker (17 - 20).

The NLR and PLR showed a correlation with other IM and with clinical outcomes in cancer patients or with CVD. Some studies showed a correlation between these ratios with CRP and mortality. Turkmen (2012 and 2013) found a positive correlation of NLR and PLR with IL6, TNFa and CRP levels in patients in HD and PD, with a higher correlation of NLR with IM in patients with PD than in HD. The levels of albumin and cholesterol showed negative correlation with NLR (21, 22). Okyay et al. found higher NLR in patients with CKD predialysis and in dialysis (HD and DP), positively correlated with CRP and IL6, and negatively with albumin and hemoglobin (20). In a population of 108 thousand HD patients, in a multivariate analysis, the highest NLR added statistical power in the prediction of mortality, as well as the PLR, this with lower statistical power (21). Malhotra et al., in 43,272 HD patients, in a multicenter study, found a positive correlation between CRP, NLR and hypoalbuminemia (22). In a prospective study, Yaprak observed higher mortality in HD patients with higher NLR, PLR and CRP. In this study, PLR showed stronger prediction. Huang et al. when evaluating 253 patients with diabetes, of whom 115 with initial diabetic nephropathy, matched to 210 controls, observed a chance of 2.08 higher chance of having diabetic nephropathy for each unit of increase in NLR, as well as higher CRP in diabetics with nephropathy (23). DiGangi, in a review of studies that evaluated NLR as a prognostic factor in diabetic patients regarding the occurrence of nephropathy and its evolution, as well as of major cardiac events and its recurrence, observed values of NLR positively associated with these outcomes (24).

Confirmation of NLR and PLR as valid IM may assist in the treatment of patients in RRT. The aim of the study was to evaluate the correlation between NLR and PLR with inflammatory markers: hsCRP, plasma albumin and the hsCRP / albumin ratio.

MATERIALS AND METHODS

Study design

The study was delineated as cross-sectional and analytical observational. It was conducted and reported in accordance with the STROBE Statement (25).

Study population

The study population consisted of 242 patients [137 (57%) men and 105 (43%) women] aged

21 to 88 years, with chronic renal failure and performing conventional hemodialysis in Santa Maria-RS, Brazil, in the year 2018. The county of Santa Maria - RS is characterized for being a regional dialysis center for a population of 450,000 inhabitants of the 4th Regional Health Coordination – RS (Figure 1). The number of RRT patients in Santa Maria in 2018 was 299, with a prevalence of 664 pmp. Of these, 30 underwent peritoneal dialysis and 269 hemodialysis (figure 2). The patients were attended at two dialysis units of Clínica Renal de Santa Maria Ltd [private service accredited by Brazilian National Healthcare System - SUS), located at Presidente Vargas Av., 2291 - (head office) and at Ary Lagranha Domingues Street, 188 - Bairro Perpétuo Socorro (branch)], both in Santa Maria - RS.

The population dialysed in both units, company's branch and head office, and randomly allocated, with no selective criteria regarding clinical data or pathologies, solely due to the patient's convenience and / or service conditions for their treatment at the time of initiation. The teams, materials, equipment, monitoring and dialysis methods did not differ between units. All patients in a regular hemodialysis program attended the dialysis units of Clínica Renal de Santa Maria Ltd were invited to participate in the study. Patients younger than 18 years, with neoplasias and those who did not agree to participate were excluded. The project was submitted and approved by the Ethics Committee in Research at the Federal University of Santa Maria (UFSM), RS, Brazil. The data is kept confidential and the identity of the participants preserved. All participants were informed about the objectives, risks and benefits of the research, and signed the informed consent term.

Clinical data

The variables related to the regular follow-up of patients in chronic hemodialysis therapy, according to the Brazilian standardization of hemodialysis services, were obtained from the registries of the dialysis service. The following parameters were collected: time in dialysis (in months), diabetes mellitus (self-report and laboratory values of glycated hemoglobin and glycemia), plasma albumin, body mass index (weight in kg / height in m²), NLR, PLR, hsCRP, haemoglobin (Hb), transferrin saturation, ferritin, parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase, total cholesterol, Kt/v ratio (single pool) of adequacy dialysis, resistance index of erythropoietin (weekly dose of erythropoietin α in IU / weight in kg / Hb in g/ dl), rate of nitrogen appearance (PNA: g / kg / day), pre-dialysis urea, mean interdialytic interdialytic weight gain (in L/kg dry weight, defined by the nephrologist responsible for the dialysis unit) in the week prior to the evaluation, sex, age. The laboratory methods used were:

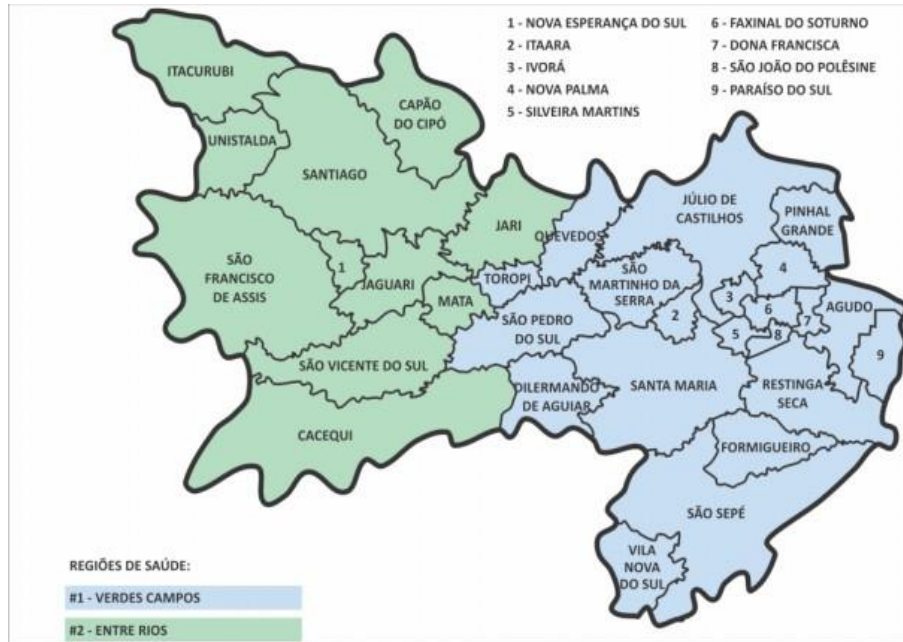


Figure 1- Counties belonging to the 4th Regional Health Coordination

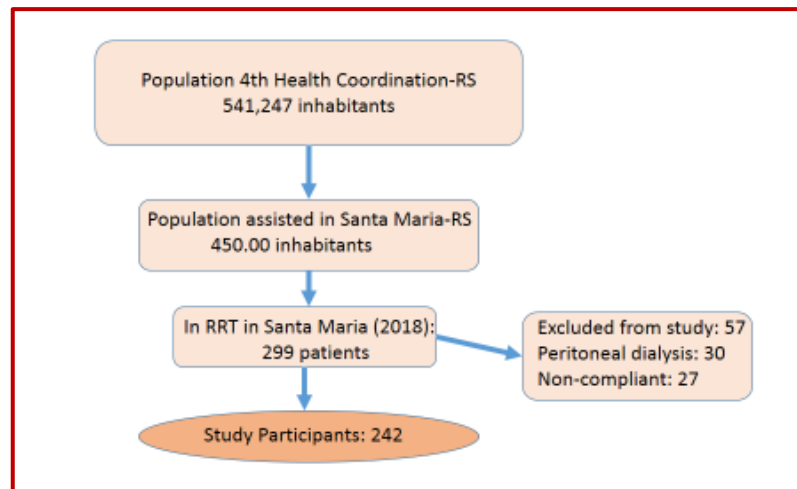


Figure 2 - Study population

hemogram = KX-21N; albumin = biuret; hsCRP = immunoturbidimetry, urea and alkaline phosphatase = colorimetry, ferritin = chemiluminescence, transferrin saturation index = nephelometry, PTH intact molecule = electrochemiluminescence. All these dosages were carried out at the Santa Maria Clinical Analysis Laboratory, located at Professor Braga Street, 134, Santa Maria - RS. The sensitivity of the method for hsCRP is $<0.001\text{mg} / \text{L}$. The NLR and PLR were obtained by dividing the number of neutrophils and platelets by the number of lymphocytes in the hemograms. The hsCRP / albumin ratio was obtained by dividing the two

variables. The usual hemodialysis therapy consisted of three weekly sessions of four hours duration each and the use of low flow polysulfone dialyser membrane.

Statistical analysis

As it is of interest to measure the correlation between the independent variables, we initially verified their normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Given the non normal distribution verified, the Spearman's correlation coefficient was calculated. Correlations were presented, with statistical significance considered p-value <0.05. IBM SPSS Version 25 software was used as a computational tool for statistical analysis of data.

RESULTS

The results were obtained from the correlations between inflammatory markers (NLR, PLR, hsCRP, hsCRP / alb, albumin) and RI-EPO among themselves and among the IM with the variables described in Figure 3.

Variable	Valid N	Mean	Std.Dev.	Median	Minimum	Maximum
Age	242	56	15.47	57	21	88
BMI	240	25	5.55	25	14	57
Dialysis time (m)	241	55.78	53.3	36.0	5	323
Hemoglobin	241	10.27	1.79	10.5	6.0	14.6
Albumin	240	3.76	0.34	3.80	2.60	5.50
Cholesterol	235	165	44	157	98	385
PTH	241	312	36	188	2.6	2,385
hsCRP	224	0.83	1.16	0.51	0.01	8.59
PNA	238	1.05	0.43	1.02	0.42	6.87
NLR	242	2.4	1.2	2.2	0.74	12.9
PLR	241	105	49	99	37	634

Figure 3- variables with descriptive statistics

The results of the correlations between the IM: NLR, PLR, hsCRP, hsCRP / albumin, RI-EPO and albumin using the Spearman's correlation coefficient showed a moderate and positive correlation between NLR and PLR. NLR was positively correlated with hsCRP and hsCRP / albumin and negatively with albumin. There was no correlation between NLR and RI-EPO. PLR showed a positive correlation with hsCRP, hsCRP / albumin and RI-EPO, and negative with albumin. hsCRP showed positive correlation with NLR, PLR and hsCRP / albumin and

negatively with albumin, but did not have a significant correlation with RI-EPO. hsCRP/albumin showed a significant negative correlation with albumin. The results are in Table 1.

The correlation analyzes between the IM and the variables: age, kt / v, time in dialysis, body mass index (BMI), hemoglobin (Hb), parathormone, total cholesterol and appearance of urea nitrogen (PNA) showed weak correlations, with significance level of $p < 0.05$, for the following variables: NLR X time on dialysis ($r = 0.176$; $p = 0.018$), albumin X time on dialysis ($r = 0.150$; $p = 0.045$), hsCRP X BMI ($r = -0.208$; $p = 0.009$) e hsCRP X kt/v ($r = -0.158$; $p = 0.039$), PLR X Hb ($r = -0.131$; $p = 0.041$), PNA X hsCRP ($r = -0.167$; $p < 0.01$), PNA X hsCRP/alb ($r = -0.159$; $p = 0.01$). All other crosses between the variables showed absence of correlations with level of significance.

Table 1 - Correlations between IM of patients on hemodialysis

IM correlated	Spearman correlation(-'r)	P Values
NLRX PLR	0.478	<0.001*
NLR X hsCRP	0.308	<0.001*
PLR X hsCRP	0.273	<0.001*
NLR X albumin	-0.241	<0.001*
HsCRP x albumin	-0.216	<0.001*
PLR X albumin	-0.199	0.002*
NLR X RI-EPO	-0.016	0.806
hsCRP X RI-EPO	0.073	0.266
PLR X RI-EPO	0.157	0.016*
hsCRP/alb X NLR	0.317	<0.001*
hsCRP/alb X PLR	0.273	<0.001*
hsCRP/alb X RI-EPO	0.028	0.666
hsCRP/alb X hsCRP	0.985	0.001*
hsCRP/alb X albumin	-0.286	<0.001*

Spearman's Correlation Coefficient, significance level $p < .05^*$

NLR = neutrophil/lymphocyte ratio, PLR = platelet/lymphocyte ratio, hsCRP = high sensitivity C-reactive protein, hsCRP/alb = hsCRP/albumin ratio, RI-EPO = erythropoietin resistance index

DISCUSSION

The results obtained from the correlations between the NLR and PLR with hsCRP corroborate what has been found in previous studies, with positive correlations between them, which indicates them as inflammatory markers that can be used to assist patients on RRT (22, 19, 20). Both of the three IM correlated negatively with albumin, reinforcing the negative

influence of inflammatory states on plasma albumin levels, composing the inflammation-malnutrition syndrome (MIA), in turn associated with cardiovascular events (26, 22). The lower levels of albumin show a relationship with higher mortality in dialyzed patients (12, 27) and indices that associate CRP with albumin (ratio PCR / albumin) showed correlation with mortality (28). Terrier used the PINI index (PCR x glycoprotein ac / albumin x transthyretin) and found association with CVD in hemodialysis patients. The inflammatory states in dialyzed patients are frequent and associated with worse evolution. The NLR and PLR have been associated with mortality in patients with RRT (21, 29). The correlations found for NLR and PLR with hsCRP / alb agree with these data, thus pointing to a surrogate IM, and the hsCRP / alb ratio showed negative correlation with plasma albumin.

The response to erythropoietin (EPO) in the treatment of anemia was associated with a better prognosis in dialysis patients and Regidor found a better evolution when there was adequate response to the use of EPO (30). Resistance to the action of EPO used to treat anemia in patients on RRT may result from inflammatory processes, as in the study by Garneata et al., that found a correlation of the PLR with RI-EPO, but not of the other IM evaluated (31). The literature shows inconsistent results when assessing the use of IM with RI-EPO. Pineault found a correlation between NLR in the upper quartile with erythropoietin resistance (32). Siribumrungwong observed a better response to EPO after treatment of dental infectious processes in peritoneal dialysis patients, along with reduction of CRP (33). Resistance to EPO action may be due to other factors, such as iron deficiency, non-manifest blood losses, secondary hyperparathyroidism, subdialysis, among others. It is also possible that the inflammatory IM used does not have sensitivity to detect inflammatory states responsible for the lower response in some patients. However, mean hemoglobin values in the patients were in the appropriate range (10.43g / dl). Among the other correlations, the PNA negatively correlated with hsCRP and hsCRP / alb, but not with NLR and PLR. Both correlations point to the possibility that the inflammatory state is negatively associated with nutrition.

The limitations of the study consist of having a cross-sectional design and to measure a reduced number of inflammatory markers. The importance derives from being an analysis based on the daily data obtained from a hemodialysis service, with the exception of the hsCRP, the other variables being part of the usual care within the Brazilian Unified Health System, which covers 85% of the dialysis services, being feasible in clinical practice and having external validity.

In conclusion, the use of NLR and PLR ratios is shown to be promising for assessing inflammatory states in patients on RRT. There is no set cutoff for these relationships,

requiring further studies and prospective cohorts. At the present time, it is more appropriate to observe the patients evolutionarily regarding these markers, together with the other clinical-laboratory parameters already established to assist these patients.

REFERENCES

1. Kirsztajn GM, Salgado Filho N, Draibe SA, Pádua Netto MV de, Thomé FS, Souza E, et al. Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2014;36(1):63–73. Available at: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20140012>
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal de dados do sistema 2019 relatório de dados Anual: epidemiologia da doença renal nos Estados Unidos. *Dis Renais Am J*. 2019; Outubro 31. pii: S0272-6386 (19) 31009-1. doi: 10,1053 / j.ajkd.2019.09.003..
3. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva* [Internet]. 2017;25(3):379–88. Available at:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2017000300379&lng=pt&tlng=pt
4. Thomé FS et al. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *Braz J Nephrol (J Bras Nefrol)*. 2019;41(2):208–14.
5. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.
6. Russell Ross PD. Inflammation or Atherogenesis. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115–26.
7. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
8. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–47.
9. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9921):999–1008. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
10. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of Body Mass Index with Outcomes in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014;25(9):2088–96. Available at: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2013070754>
11. de Oliveira CMC, Kubrusly M, Mota RSR, Silva CAB Da, Oliveira VN. [Malnutrition in chronic kidney failure: what is the best diagnostic method to assess?]. *J Bras Nefrol*

- 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol. 2010;32(1):55–68.
12. WINTER DEA, ALVES AG, GUIDO RCM, GAMA MCFLR, TEIXEIRA TP, MILAGRES M V. Sobrevida e fatores de risco de mortalidade em pacientes sob hemodiálise. *HU Rev.* 2016;42(4):267–75.
 13. Terrier N, Senécal L, Dupuy AM, Jaussent I, Delcourt C, Leray H, et al. Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2005;9(2):159–68.
 14. Alfonso AIQ, Castillo RF, Gallegos RF, Jimenez FJG. Estudio De La Albúmina Sérica Y Del Índice De Masa Corporal Como Marcadores Nutricionales En Pacientes En Hemodiálisis. *Nutr Hosp.* 2014;31(n03):1317–22.
 15. Requião Moura LR. . (e. al). Tratado de Nefrologia. In: Requião Moura, L.R., Alves M.A.R., dos Santos, D.R., Pecoits Filho R, organizador. Tratado de Nefrologia. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Editora Atheneu; 2018. p. 1875.
 16. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz AB, Ramos AM, Sanchez-Niño MD, Martin-Cleary C, et al. Inflammatory cytokines as uremic toxins: “ni son todos los que estan, ni estan todos los que son”. *Toxins (Basel).* 2017;9(4):1–21.
 17. Misra DP, Agarwal V. Cantos – Is selective targeting of inflammation atherosclerosis enough? *J R Coll Physicians Edinb.* 2018;48(3):246–7.
 18. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The Relationship Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Inflammation in End-Stage Renal Disease Patients. *RenalFailure.* 2012;34(September 2011):155–9.
 19. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013; 2013;17:391–6.
 20. Okyay GU, Inal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35(1):29–36.
 21. Catabay C, Obi Y, Streja E, Soohoo M, Park C, Rhee CM, et al. Lymphocyte Cell Ratios and Mortality among Incident Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2017;46(5):408–16.
 22. Malhotra R, Marcelli D, von Gersdorff G, Grassmann A, Schaller M, Bayh I, et al. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Serum Albumin Levels with C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients: Results from 2 International Cohort Studies. *Nephron.* 2015;130(4):263–70.
 23. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, et al. Neutrophil – lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:229–33.
 24. DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio: Predicting cardiovascular and renal

- complications in patients with diabetes. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2016;28(8):410–4.
25. Malta M et al. Iniciativa STROBE : subsídios para a comunicação de estudos observacionais STROBE initiative : guidelines on. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):559–65.
 26. Allawi AAD. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience). *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]*. 2018;12(2):91–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.09.003>
 27. Santos SFF dos, Lugon JR, Vasconcelos MSF de, Ruzany F, Barra AB, D´Almeida Filho E, et al. Early changes in serum albumin: impact on 2-year mortality in incident hemodialysis patients. *J Bras Nefrol*. 2015;37(2):198–205.
 28. Hwang J, Jiang M, Lu Y, Wang C. Precedent Fluctuation of Serum hs-CRP to Albumin Ratios and Mortality Risk of Clinically Stable Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2015;March 20,(3):1–14.
 29. Yaprak M, Nuri M, Ramazan T, Selçuk D. Platelet - to - lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil - to - lymphocyte ratio in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:1343–8.
 30. Regidor DL. Associations between Changes in Hemoglobin and Administered Erythropoiesis-Stimulating Agent and Survival in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2006;17(4):1181–91. Available at: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2005090997>
 31. Garneata L, Slusanschi O, Preoteasa E, Corbu-Stancu A, Mircescu G. Periodontal Status, Inflammation, and Malnutrition in Hemodialysis Patients - Is There a Link? *J Ren Nutr [Internet]*. 2015;25(1):67–74. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2014.07.004>
 32. Pineault J, Lamarche C, Bell R, Lafrance J-P, Ouellet G, Leblanc M, et al. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Inflammation and Erythropoietin Resistance in Chronic Dialysis Patients. *Can J Kidney Heal Dis*. 2017;4:1–7.
 33. Siribamrungwong M, Yothasamutr K, Puangpanngam K. Periodontal Treatment Reduces Chronic Systemic Inflammation in Peritoneal Dialysis Patients. *Ther Apher Dial [Internet]*. 2013;18(3):305–8. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/1744-9987.12105>

4.3 ARTIGO 3 – Argenta, L. C.; Shöffler, C.; Machado, C. T. S.; Bier, C. A. S.
CORRELAÇÃO DE PERIODONTITE APICAL COM INFLAMAÇÃO
SISTÊMICA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

CORRELATION OF APICAL PERIODOTITIS WITH SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Laércio Cassol Argenta*, Caroline Shöffner*, Camila Tibúrcio dos Santos Machado*, Carlos Alexandre Souza Bier*

*Federal University of Santa Maria, RS, Brazil.

Corresponding author: Laércio Cassol Argenta. Address: Av. Roraima, no. 1000, Federal University of Santa Maria, Camobi, Santa Maria – RS, Brazil. CEP97015-900 Tel.: +55 55 32208508; E-mail: cassolargenta@gmail.com

Conflict of interest: The authors deny any conflicts of interest related to this study.

ABSTRACT

Introduction: The aim of the study was to evaluate changes in systemic inflammatory markers (IM) in patients on hemodialysis (HD) due to apical periodontitis (AP). **Method:** It consisted of a cross-sectional observational study, evaluating, through periapical radiographs, 116 chronic renal patients on HD, in 2018, at a dialysis service in Santa Maria-RS, in southern Brazil. Patients were divided into groups with and without AP and correlations were made between the two groups with IM: neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), albumin, hsCRP/ albumin ratio and resistance to erythropoietin (IR-EPO). **Results:** There was no difference in IM values between the groups with and without AP, nor correlation between IM and AP in the affected group. **Conclusion:** The measured IM did not reflect, in this a cross-sectional evaluation, a systemic inflammatory response to the AP evaluated by periapical radiographs in the hemodialysis population studied evaluated.

Key words

Apical periodontitis, Periapical lesion, Hemodialysis, Inflammatory markers, Neutrophil/lymphocyte ratio, Platelet/lymphocyte ratio

Chronic kidney disease (CKD) affects more than 10% of the world population and 0.02 to 0.05% will need renal replacement therapy (RRT) or renal transplantation. In the adult population census of the United States (2018), the prevalence of CKD stages 1-5 was 14.8% (1). The Global Burden of Disease Study 2010 reported 307 years of incapacitated life/100,000 individuals, with a growth of 16.7% in the period 1990 to 2010. In Brazil, 126,583 patients do RRT and the annual incidence is 194 ppm (2). The annual mortality of the population on RRT remains high, around 15 to 20%, the main causes being cardiovascular events (CVD) and infectious diseases (1).

CVD results from atherosclerotic involvement, and the inflammatory physiopathology has been highlighted in recent years, as recently reviewed by Wu et al. (3). The interrelationship between inflammatory processes with immunity and nutritional status shows an association between these and has a negative impact on survival of dialysis patients, forming the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome (MIA) (4). Malnutrition is associated with a worse prognosis and has a high prevalence in patients in RRT (5). Plasma

albumin is part of the nutritional assessment, but its levels tend to vary inversely with systemic inflammatory states, being an inflammatory marker, as well as nutritional. The albumin levels are negatively associated with the survival of patients undergoing RRT (6).

Systemic inflammation in hemodialysis patients is defined by circulating inflammatory mediators that result from the host's response to various factors, both infectious and non-infectious. The positive correlation between CVD and IM was reviewed by Pitthan and Ridker, with C-reactive protein (CRP) being the most studied marker (7, 8). Other markers, such as interleukins (IL) 1 β , 6, 17, tumor necrosis factor α (TNF α), interferons α , γ (INF α , γ), are also related to immune and nutritional disorders in these patients (9).

Oral infectious foci associate with systemic disease and chronic AP is a possible cause of systemic inflammation. However, there is a paucity of data from these lesions in renal patients on RRT. AP is a prevalent disease, with rates varying from 14 to 70%, in different population studies (10). In a Brazilian study, Berlinck found AP in 16% of the teeth of a population referred to a dental clinic in an university setting (11). Another study evaluating 40 nondiabetic patients in dialysis compared with 40 without CKD showed a higher occurrence of AP in chronic kidney patients (12).

The observation of CVD in patients with AP has been recurrent, suggesting causality and/or sharing common mechanisms, with a higher rate of aortic disease, coronary and myocardial infarction (13 - 16). A systematic review and meta-analyzes on the association of AP with CVD and its mechanisms have shown results that reinforce the possible causality (17 - 19).

Garrido et al. (2015) showed local production of C-reactive protein (CRP) in periapical lesions, with the possible systemic elevation. The increase of CRP in cases of AP was shown in a meta-analysis, without its values having reduced after endodontic treatment (20). In patients undergoing HD and peritoneal dialysis, the studies by Yazdi, Siribamgungwong and Kocyigit showed high CRP in cases with periodontitis and its reduction after periodontal treatment (21 -23).

Routine use of IM, although promising, is not performed in the dialysis services. One of the reasons is the costing of their dosages. In this context, the NLR and PLR have emerged as a simple and inexpensive measure of the presence of systemic inflammation (24, 25). Some studies have shown a correlation between NLR and PLR with other inflammatory markers, such as CRP, and with predictive value for cardiovascular and renal complications in diabetic patients (26, 27). NLR and PLR were also associated with higher mortality in dialysis patients (6).

Another frequent finding in patients undergoing RRT is anemia and its treatment involves the use of erythropoiesis stimulating agent (erythropoietin-EPO). In some patients there is resistance to the action of EPO, where one of the causes is the presence of systemic inflammation (28). The evaluation of systemic inflammation in patients on HD and PD, through the NLR, CRP and albumin, showed a non-significant positive correlation of the NLR with resistance to EPO, whereas the CRP and albumin measurements were performed as a consequence of clinical and uncontrolled interurrences (29). Detection of inflammatory processes amenable to treatment should be sought to aid in the correction of anemia.

Chronic AP need to be investigated and treated, since they are often asymptomatic, but have mechanisms that can affect systemic health, as well as their local effects, as investigated by Brenda and in Zhang's experimental studies (30, 31).

The present study evaluated the correlation of the presence of AP with IM (NLR, PLR, hsCRP, albumin, hsCRP/albumin ratio) and the responsiveness to erythropoietin in the treatment of anemia in chronic renal patients undergoing HD.

MATERIAL AND METHODS

The study was cross-sectional observational and correlation.

The study sample was of convenience and consisted of 116 patientes (53 women and 63 males) with chronic renal disease (CKD) on regular hemodialysis program at the head unit of the Renal Clinic of Santa Maria - RS, Brazil. The assisted population (450,000 inhabitants) comes from the central region of the state of Rio Grande do Sul, Brazil, covered by the 4th State Health Coordination. The prevalence of patients on RRT in 2018 was 664 ppm, with 299 on dialysis. Of these, 30 were in PD, 27 did not agree to participate and 48 were edentulous. The sample was taken from the remaining 194.. All patients in the dialysis program were invited to participate in the study, and signed the informed consent term, after explaining the purpose of the study and the risks involved. The study was approved by the Research Ethics Committee at the Federal University of Santa Maria, Brazil. Patients younger than 18 years old, with neoplasias, edentulous and those who did not agree to participate were excluded. Data were collected in the year 2018.

TABLE 1 – Population of the study

Total individuals		116
Age (years)	mean	50
	minimum	21
	maximum	82
Gender	male	63 (54%)
	female	53 (46%)
Diabetes	present	35 (30%)
	absent	81 (70%)
Time (HD)	mean	58
	≤ 12	16 (14%)
	minimum	5
	maximum	82

HD= hemodialysis, Time in months of RRT

Radiological examination consisted of a periapical radiographic survey of the dental arch, excluding the third molars. All patients presenting at least one dental element other than third molar were examined. Intraoral radiographs were obtained in the dialysis unit, in a room away from the dialysis treatment sites. The radiography was standardized using the positioner (parallelism technique), with the Timex 70E X-ray apparatus (Gnatus - Equipamentos Médico-odontológicos Ltda, São Paulo, SP Brazil). The X-ray unit operated with 70kVp and current of 7.0 mA and with 0.04 seconds of exposure. The RVG 5100 rigid digital sensor (CMOS type) (Carestream Health, Rochester, NY, USA) was used to capture the images and stored in the Dental Imaging Software program.

Digital images were analyzed on a computer screen in a dark room by a calibrated endodontist (Kappa 0,74) and blinded to the patient. The presence of periapical radiolucency according to the periapical index of Ørstavik (PAI index), obturated root canals and the radiographic quality of the obturation, the presence of fixed restorations and prostheses and

radiographic quality (adequate or inadequate according to Tavares et al., 2009) and missing dental elements were evaluated. Teeth in which they obtained an PAI ≤ 2 were considered without lesion and those with PAI > 2 considered to have a periapical lesion.

Clinical and laboratorial data were collected from the hemodialysis service and consisted of: time in dialysis (in months), diabetes mellitus (self-report and laboratory values of glycated hemoglobin and glycemia), plasma albumin (alb), body mass index BMI (weight in kg/height in m^2), NLR, PLR, hsCRP, hemoglobin (Hb), transferrin saturation (sat.Tr), ferritin, erythropoietin resistance index (IR-EPO = weekly dose of erythropoietin α in IU / weight in kg/ Hb in g/dl), rate of ureic nitrogen appearance (PNA) in g/Kg/day, pre-dialysis urea, mean interdialytic weight gain (% g ID) in L/kg dry weight defined by the nephrologist responsible for the dialysis unit in the week prior to evaluation, sex, age. The laboratory methods used were: hemogram = KX-21N; albumin = biuret; hsCRP = immunoturbidimetry, urea and alkaline phosphatase = colorimetry, ferritin = chemiluminescence, transferrin saturation index = nephelometry, PTH intact molecule = electrochemiluminescence. All these dosages were carried out in the Clinic Laboratory Santa Maria Ltda, located at Professor Braga Street, 134, Santa Maria - RS. The sensitivity of the method for hsCRP is <0.001 mg/dl. NLR and PLR were obtained by dividing the number of neutrophils and platelets by the number of lymphocytes in the hemograms. The hsCRP/albumin ratio was obtained by dividing the two variables.

All participants were on hemodialysis therapy, with three weekly sessions of four hours each, using low flow capillary filters with polysulfone dialysate membrane.

To check the normality Kolmogorov-Smirnov test was used. The independent t-test and the Mann-Whitney test were used for those with compromised normality. In the analysis of the nominal variables, the Chi-square test was used. In the analysis of the inflammatory variables Spearman's correlation was applied. Data were presented with the median \pm standard error. The differences were considered significant when the results presented p-value <0.05 . IBM SPSS Version 25 software was used as a computational tool for statistical analysis of data.

RESULTS

We studied 116 patients for the presence of AP, with 64 (55%) of them presenting at least one lesion. In total, 2,245 teeth were evaluated and AP was found in 161 (7.2%) (Table 2).

TABLE 2 – Prevalence of AP in the sample

No. of individuals	116
No. teeth evaluated	2,245
Individuals with AP: no. (%)	64 (55%)
Teeth with AP: n° (%)	161 (7.2%)

AP=apical periodontitis,

The population was divided into two groups according to the presence or absence of AP and correlations were made for the variables: NLR, PLR, hsCRP, hsCRP/Albumin, IR-EPO, age, time in dialysis and albumin . The results (Table 3) showed no significant difference in the inflammatory markers NLR, PLR, hsCRP, hsCRP/albumin, albumin and IR-

EPO between the groups with and without AP. The presence of periapical lesions did not differ in relation to having or not diabetes mellitus. The age in the patients with AP was significantly higher ($p = 0.025$).

TABLE 3 – Correlations between groups with and without AP and IM

Variable	Without AP-median ±standard error	With AP-median ±standard error	P values
NLR*	2.18±0.23	2.19±0.09	0.432
PLR*	93±4.77	100±4.85	0.523
hsCRP/albumin	0.197±0.29	0.193±0.28	0.883
IR-EPO**	15.67±1.28	14.79±0.99	0.675
hsCRP*	0.51±0.10	0.55±0.11	0.873
Albumin*	3.85±0.04	3.90±0.04	0.717
Diabetes: yes/not***	14/38	21/43	0.492
Age**	47.17±15.48	53.11±11.76	0.025**
Dialysis time*	33.5±7	35±8017	0.645

AP=apical periodontitis, NLR=neutrophils/lymphocyte ratio, PLR=platelets/lymphocytes ratio, hsCRP=high-sensitivity C reactive protein, IR-EPO=resistance index to erythropoietin, Tests: *U Mann-Whitney, **t test for independents samples, ***Chi-square, Significance level: $p < .05$

The periapical lesions (PAI index) were not significantly correlated with the inflammatory markers NLR, PLR, hsCRP, hsCRP/Alb and with IR-EPO and albumin, and the results showed weak correlations, with a level p of significance higher than 0.05 (Table 4).

TABLE 4 – Correlation between PAI with NRL, PLR, IR-EPO, Albumin, hsCRP/Alb and hsCRP

	Spearman correlation (‘r)	P values
NLR	0.087	0.351
PLR	-0.006	0.946
IR-EPO	-0.034	0.721
Albumin	0.081	0.386
hsCRP/Albumin	-0.026	0.794
hsCRP	0.027	0.786

Statistic test: Spearman’s correlation,
Significance: $p < .05$

DISCUSSION

Chronic kidney patients on RRT make up a population with a complex clinical picture and requiring a multidisciplinary approach, frequently presenting comorbidities. The finding of chronic AP, asymptomatic on many occasions, as shown by Paula B. (2018), in 55% of the study participants, agrees to the occurrence of AP in other populations, as in the studies by Eriksen (2002), and Berlinck (2015). The association of AP with CVD, mainly aortic and coronary diseases, was demonstrated in a retrospective cohort with long follow-up from the

Baltimore Study (15). However, the systemic repercussion of the AP in patients on RRT is not defined. The use of IM (NLR, PLR and hsCRP) performed in this study did not show differences when the participants were separated into groups with and without AP. Albumin, as well IR-EPO, also did not differ between groups. Hwang et al. (2015) found fluctuation of the CRP/albumin ratio correlated with mortality and hospitalization days in HD patients, so NLR and PLR correlated positively with mortality (6, 32). Garrido M, et al. showed the presence of IL-6 and periapical CRP, with mRNA produced in apical lesion of endodontic origin and Zhang demonstrated in a study in rats the systemic presence of IM and lesions in distant organs (liver, kidney, heart) from periapical lesions (31, 33). Gomes et al.(2013), in a meta-analysis, evaluated the presence of systemic IM in patients with AP compared to controls and pre and post treatment, and found increased CRP, interleukins (1,2,6) and immunoglobulins (A, G, M). The comparison between 28 patients without AP and 27 with lesions for systemic IM showed major levels of CRP and IL-6, concluding elevated cardiovascular risk in the population of 18 to 40 years old.

The absence of correlation between the IM analyzed in this study with the presence of periapical lesions investigated radiographically may have several reasons: 1) IM may not be sensitive enough to reflect the inflammatory systemic response; 2) the population evaluated differs from others studied, in which patients on RRT did not participate; 3) the immune status of patients with RTT is altered, which may influence the inflammatory response (34); 4) the odontogenic lesion may differ among the populations studied, as shown by Niedzielska, where IM correlated with the presence of pulp necrosis but not with AP (35).

The importance of the study stems from having evaluated a population with particular clinical characteristics, for which results from other populations can't be extrapolated. The study has external validity for other patients on RRT, as it was done in the daily context of care for chronic kidney patients.

In conclusion, the study showed that the use of NLR, PLR and albumin, dosages that are available to dialysis patients, and even hsCRP, an inflammatory marker not routinely dosed in hemodialysis services, despite reduced cost and better defined, did not present differences between patients with and without AP. The data do not imply the absence of systemic consequences of the periapical lesions or that the IM used does not reflect a systemic inflammatory process, only the lack of correlation between them. The results of the study point to the need to proceed with research in order to identify factors amenable to treatment in the chronic kidney population undergoing RRT, in order to improve their evolution.

REFERENCES

1. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018..
2. Thomé FS et al. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *Braz J Nephrol (J Bras Nefrol)*. 2019;41(2):208–14.
3. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
4. Allawi AAD. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience). *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(2):91–7.

5. de Oliveira CMC, Kubrusly M, Mota RSR, Silva CAB Da, Oliveira VN. [Malnutrition in chronic kidney failure: what is the best diagnostic method to assess?]. *J Bras Nefrol Órgão of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol.* 2010;32(1):55–68.
6. Catabay C, Obi Y, Streja E, Soohoo M, Park C, Rhee CM, et al. Lymphocyte Cell Ratios and Mortality among Incident Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2017;46(5):408–16.
7. Sul GDO, Pitthan E, Morency O, Martins O, Geriatria P. Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial: qual o papel na predição de risco?Artigo. *Rev da Soc Cardiol do Estado do Rio Gd do Sul.* 2010;20(Set/Out/Nov/Dez):1–11.
8. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107(3):363–9.
9. Elewa U, Sanchez-Niño MD, Martin-Cleary C, Fernandez-Fernandez B, Egido J, Ortiz A. Cardiovascular risk biomarkers in CKD: The inflammation link and the road less traveled. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1731–44.
10. Eriksen HM, Kirkevang L, Petersson K. Endodontic epidemiology and treatment outcome : general considerations. *Endod Top.* 2002;2(1):1–9.
11. BERLINCK T, TINOCO JMM, CARVALHO FLF, SASSONE LM, TINOCO EMB. Epidemiological evaluation of apical periodontitis prevalence in an urban Brazilian population. *Braz Oral Res.* 2015;29(1):1–7.
12. Khalighinejad N at al. Association of End-stage Renal Disease with Radiographically and Clinically Diagnosed Apical Periodontitis: A Hospital-based Study. *J Endod.* 2017;43(9):1438–41.
13. Virtanen E, Nurmi T, Söder PÖ, Airila-Månsson S, Söder B, Meurman JH. Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: A cross-sectional study from Sweden. *BMC Oral Health.* 2017;17(1):1–8.
14. An GK, Morse DE, Kunin M, Goldberger RS, Psoter WJ. Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study. *J Endod.* 2016;42(6):916–20.
15. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Sant’Ana Filho M, Padilha DMP, Simonsick EM, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J.* 2016;49(4):334–42.
16. Cotti E, Mercurio G. Apical periodontitis and cardiovascular diseases : previous findings and ongoing research. *Int Endod J.* 2015;48:926–32.
17. Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J.* 2017;50(9):847–59.
18. Aminoshariae A, Kulild JC, Fouad AF. The Impact of Endodontic Infections on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease(s): A Systematic Review with Meta-analysis Using GRADE. *J Endod.* 2018;44(9):1361-1366.e3.
19. González Navarro B, Pintó Sala X, Jané Salas E. Relationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systematic review. *Med Clin (Barc).* 2017;149(5):211–6.
20. Gomes MS, Blattner TC, Sant’Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, et al.

- Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013;39(10):1205–17.
21. Yazdi FK, Karimi N, Rasouli M, Roozbeh J. Effect of nonsurgical periodontal treatment on C-reactive protein levels in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2013;35(5):711–7.
 22. Siribamrungwong M, Puangpanngam K. Treatment of periodontal diseases reduces chronic systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2012;34(2):171–5.
 23. Kocyigit I, Yucel HE, Cakmak O, Dogruel F, Durukan DB, Korkar H, et al. An ignored cause of inflammation in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: Periodontal problems. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(10):2021–8.
 24. Malhotra R, Marcelli D, von Gersdorff G, Grassmann A, Schaller M, Bayh I, et al. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Serum Albumin Levels with C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients: Results from 2 International Cohort Studies. *Nephron.* 2015;130(4):263–70.
 25. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013; 2013;17:391–6.
 26. Okyay GU, Inal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35(1):29–36.
 27. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, et al. Neutrophil – lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:229–33.
 28. Oliveira Júnior WV de, Sabino A de P, Figueiredo RC, Rios DRA. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2015;37(2):255–63.
 29. Pineault J, Lamarche C, Bell R, Lafrance J-P, Ouellet G, Leblanc M, et al. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Inflammation and Erythropoietin Resistance in Chronic Dialysis Patients. *Can J Kidney Heal Dis.* 2017;4:1–7.
 30. Paula B, Almeida F De. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Braz Oral Res.* 2018;32(suppl:e69):82–110.
 31. Zhang J, Huang X, Lu B, Zhang C, Cai Z. Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? *Clin Oral Investig.* 2016;20(7):1617–24.
 32. Yaprak M, Nuri M, Ramazan T, Selçuk D. Platelet - to - lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil - to - lymphocyte ratio in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2016;48:1343–8.
 33. Garrido M, Dezerega A, Bordagaray MJ, Reyes M, Vernal R, Melgar-Rodríguez S, et al. C-reactive protein expression is up-regulated in apical lesions of endodontic origin in association with interleukin-6. *J Endod.* 2015;

34. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1526–33.
35. Niedzielska I, Chudek J, Kowol I, Slabiak-Blaz N, Kolonko A, Kuczera P, et al. The odontogenic-related microinflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2014;36(6):883–8.

5 DISCUSSÃO

A doença renal crônica tem prevalência mundial elevada, com percentual de aproximadamente 0,02% evoluindo até estágios avançados de doença com necessidade de TRS. Esta população apresenta mortalidade 10 a 100 vezes maior que a população geral, de 15 a 20% ao ano, conforme dados brasileiros (Sesso et al., 2016) e dos EUA (USRDS ARD, 2018). As DCV são as principais causadoras destes desfechos e a aterosclerose é o fator predominante. Hoje, a fisiopatologia da aterosclerose é considerada inflamatória, com fatores vários contribuindo para sua ocorrência. Doentes renais em diálise tem múltiplos estímulos inflamatórios, causados por fatores diversos comuns à população geral e decorrentes da doença renal propriamente, assim como secundários ao tratamento dialítico (Moraes e Pecoits, in REQUIÃO MOURA, 2018 p. 1403-1411). Dentre os fatores passíveis de tratamento, estão os processos infecto-inflamatórios orais, comuns nesta população (RUOSPO et al., 2014).

A presença de patologias orais em doentes renais crônicos tem sido pouco avaliada, não havendo estatísticas suficientes que permitam conclusões sobre a repercussão que podem ter na evolução desta população. A doença periodontal é mais avaliada, mostrando dados não definitivos sobre o impacto evolutivo (ZHANG et al., 2017). Estudos como o de Palmer et al. (2015) indicam associação adversa da saúde oral com mortalidade em pacientes em terapia dialítica. Metanálises, como a de Zhang et al., indicam provável correlação da doença periodontal com mortalidade, mas os estudos são heterogêneos e poucos são longitudinais, não permitindo afirmações de causalidade. Os dados apontando associação de doença endodôntica com doença cardiovascular, causas principais de morte em paciente dialisados, avolumam (WILLERSHAUSEN et al., 2014; GOMES et al., 2013; CAPLAN et al., 2006). As lesões endodônticas (PA) são com frequência assintomáticas, não suscitando sua busca, diagnóstico e tratamento (PAULA; ALMEIDA, 2018). A PA é, contudo, possível foco de liberação de mediadores inflamatórios, atuando sistemicamente e devendo ser tratada (GOMES et al., 2013);(ZHANG et al., 2016). Estudo de PA em pacientes dialisados são escassos, mas apontam para maior comprometimento endodôntico nesta população (MICKEL et al., 2017).

Os resultados dos estudos apresentados neste trabalho indicam que a prevalência de PA é substancial, atingindo 55% dos participantes, com 7,2% dos dentes examinados apresentando lesão periapical. Há que considerar que 20% da população total participante era edêntula, o que aumenta a probabilidade de a doença odontológica ter evoluído até estágios avançados com perda de elementos dentários. O número médio de dentes nos pacientes examinados foi de 19, e a idade média foi de 50 anos. Estes números mostram a gravidade da

saúde oral dos pacientes renais em diálise. Outro ponto significativo é o achado de elevado número de dentes com tratamento endodôntico sendo avaliado como inadequado (84%) e nestes a PA presente em 57%. Estudos epidemiológicos em população geral revisados mostraram percentuais de PA entre 14 e 70% (ERIKSEN; KIRKEVANG; PETERSSON, 2002). Estudo brasileiro na UERJ encontrou elevado índice de PA em dentes com TE e em pacientes encaminhados para a clínica de dentística da referida universidade (BERLINCK et al., 2015).

O segundo estudo apresenta a correlação entre as RNL e RPL com PCRus e a relação PCRus/albumina. As correlações mostraram-se fracas, mas significantes a um valor de $p < 0,05$, reforçando a utilidade destas relações no diagnóstico de inflamação sistêmica. Dados de estudos prévios mostraram valor das RNL e RPL como MI e valor preditivo de desfechos quanto à mortalidade e resistência à EPO no tratamento da anemia em pacientes dialisados (YAPRAK et al., 2016; TURKMEN et al., 2013; PINEAULT et al., 2017; OKYAY et al., 2013).

Em conjunto, os estudos evidenciaram a elevada prevalência de PA em dentes tratados e não tratados, nos pacientes em hemodiálise, principalmente ao considerar o número de elementos dentários ausentes. O impacto sistêmico destas lesões não pode ser avaliado no presente estudo, o que pode decorrer de motivos diversos: 1- insuficiente sensibilidade dos MI utilizados, 2- presença de outros estímulos inflamatórios sistêmicos confundidores da avaliação, 3- baixa repercussão sistêmica das lesões detectadas, 4- não correlação entre as lesões visualizadas radiograficamente com a magnitude da reação inflamatória.

Outro resultado significativo é a corroboração das alterações das RNL e RPL com PCRus e relação PCRus/albumina, reforçando a validade no seu monitoramento como marcador inflamatório nesta população.

5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo realizado mostrou uma realidade desfavorável quanto à saúde oral, neste trabalho enfocando as lesões endodônticas, presente na população de pacientes em hemodiálise, com alta prevalência de lesões periapicais e um percentual elevado de dentes tratados endodonticamente com resultados insatisfatórios. A presença de 20% dos pacientes sendo edêntulos e a média de elementos dentários de 19/participante, igualmente aclarou uma situação a ser modificada. Outro elemento do estudo foi a análise das RNL e RPL como indicadores de inflamação sistêmica, que mostraram correlação com PCRus e com a relação PCRus/albumina. A associação entre elevação da PCR com DCV na população geral e em pacientes em TRS, como a correlação negativa entre albuminemia e sobrevida em dialisados,

instiga a utilização das RNL e RPL, que são parte das avaliações rotineiras nos serviços de TRS, para a detecção de estados inflamatórios e investigação da(s) causa(s), às vezes com manifestações clínicas “ínaparentes”, como frequentemente são os processos endodônticos crônicos.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, P.V. Classification, diagnosis and clinical manifestations of apical periodontitis. **Endodontic Topics**, 2004; 8(1):36-54.
- ALFONSO, A. I. Q. et al. Estudio De La Albúmina Sérica Y Del Índice De Masa Corporal Como Marcadores Nutricionales En Pacientes En Hemodiálisis. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. n03, p. 1317–1322, 2014.
- ALLAWI, A. A. D. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience). **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 12, n. 2, p. 91–97, 2018.
- ALVES, M. T. et al. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 37, n. 3, p. 190–197, 2015.
- AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C.; FOUAD, A. F. The Impact of Endodontic Infections on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease(s): A Systematic Review with Meta-analysis Using GRADE. **Journal of Endodontics**, v. 44, n. 9, p. 1361- 1366.e3, 2018.
- AN, G. K. et al. Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 6, p. 916–920, 2016.
- ARIYAMUTHU, VENKATESH K.NOLPH, KARL D.RINGDAHL, BRUCE E. Periodontal disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A review. **Cardiorenal Med** 2013;3:71–78
- BÁRÁNY, P.; DIVINO FILHO, J. C.; BERGSTRÖM, J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 29, n. 4, p. 565–568, 1997.
- BERLIN-BRONER, Y.; FEBBRAIO, M.; LEVIN, L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. **International Endodontic Journal**, v. 50, n. 9, p. 847–859, 2017.
- CAPLAN, D. J. et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. **Journal of Dental Research**, v. 85, n. 11, p. 996–1000, 2006.
- CATABAY, C. et al. Lymphocyte Cell Ratios and Mortality among Incident Hemodialysis Patients. **American Journal of Nephrology**, v. 46, n. 5, p. 408–416, 2017.
- CHEN, L. P. et al. Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with maintenance hemodialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 57, n. 2, p. 276–282, 2011.
- COSTA, T. H. R. et al. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 2, p. 164–167, 2014.

DE OLIVEIRA, C. M. C. et al. [Malnutrition in chronic kidney failure: what is the best diagnostic method to assess?]. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 32, n. 1, p. 55–68, 2010.

DIGANGI, C. Neutrophil-lymphocyte ratio: Predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 28, n. 8, p. 410–414, 2016.

DO SAMEIRO-FARIA, M. et al. Body mass index and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. **Renal Failure**, v. 35, n. 10, p. 1392–1398, 2013.

ERIKSEN, H. M.; KIRKEVANG, L.; PETERSSON, K. Endodontic epidemiology and treatment outcome : general considerations. **Endodontic Topics**, v. 2, n. 1, p. 1–9, 2002.

GARNEATA, L. et al. Periodontal Status, Inflammation, and Malnutrition in Hemodialysis Patients - Is There a Link? **Journal of Renal Nutrition**, v. 25, n. 1, p. 67–74, 2015.

GOMES, M. S. et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. **International Endodontic Journal**, v. 49, n. 4, p. 334–342, 2016.

GONZÁLEZ NAVARRO, B.; PINTÓ SALA, X.; JANÉ SALAS, E. Relationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systematic review. **Medicina Clínica**, v. 149, n. 5, p. 211–216, 2017.

HOU, Y. et al. Risk factors of periodontal disease in maintenance hemodialysis patients. **Medicine**, v. 96, n. 35, p. e7892, 2017.

HUANG, W. et al. Neutrophil – lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. **Clinical Endocrinology**, v. 82, p. 229–233, 2015.

HWANG, J. et al. Precedent Fluctuation of Serum hs-CRP to Albumin Ratios and Mortality Risk of Clinically Stable Hemodialysis Patients. **PLOS ONE**, v. March 20, n. 3, p. 1–14, 2015.

KATO, S. et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 5, p. 1526–1533, 2008.

KELLUM, J. A. et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney**

KHALIGHINEJAD, N. et al. Association of End-stage Renal Disease with Radiographically and Clinically Diagnosed Apical Periodontitis: A Hospital-based Study. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 9, p. 1438–1441, 2017

KHAN, I.H., ET AL. Influence of Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. **The Lancet**, v. 341, n. Feb 13, p. 415–418, 1991.

KIRSZTAJN, G. M. et al. Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**,

v. 36, n. 1, p. 63–73, 2014.

KOCYIGIT, I. et al. An ignored cause of inflammation in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: Periodontal problems. **Int Urol Nephrol**, v.46, n.10, p.2021–2028, 2014

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

MAIA FILHO EM, CALISTO AM, DE JESUS TAVAREZ RR, DE CASTRO RIZZI C, BEZERRA SEGATO RA, B. DA S. L. Correlation between the Periapical Index and Lesion Volume in Cone- beam Computed Tomography Images. **Iran Endod J.**, v. i13, n. 2, p. 155–8, 2018.

MALHOTRA, R. et al. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Serum Albumin Levels with C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients: Results from 2 International Cohort Studies. **Nephron**, v. 130, n. 4, p. 263–270, 2015.

MALTA, D. C. Universidade Federal de Minas Gerais UFMG Global Burden of Disease GBD Brasil-2017. 2017.

MILLER,WD; BERLIN, D. The Human Mouth as a Focus of Infection. **The Dental Cosmos**, v. 33, n. 9, p. 689–713, 1891.

MURRAY, C. J. L. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2197–2223, 2012.

NADEEM, M. et al. **Association between periodontitis and systemic inflammation in patients with end-stage renal disease.SADJ : journal of the South African Dental Association = tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging**, 2009.

OKYAY, G. U. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. **Renal Failure**, v. 35, n. 1, p. 29–36, 2013.

OLIVEIRA JÚNIOR, W. V. DE et al. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 2, p. 255–263, 2015.

ORSTAVIK D, KERESKES K, ERIKSEN HM. The periapical index: A scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. **Endod Dent Traumatol'** 1986; 2: 20-34.

PALMER, S. C. et al. Dental health and mortality in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: A multinational cohort study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 4, p. 666–676, 2015.

PETERSEN, J. et al. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. **Clinical Oral Investigations**, v. 18, n. 7, p. 1813–1823, 2014.

PUSSINEN, P. J. et al. Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 12, p. 1358–1365, 2016.

REGIDOR, D. L. Associations between Changes in Hemoglobin and Administered Erythropoiesis-Stimulating Agent and Survival in Hemodialysis Patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 4, p. 1181–1191, 2006.

RICARDO, A. C. et al. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: Results from the third national health and nutrition examination survey. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2015.

RIDKER, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 363–369, 2003.

RUOSPO, M. et al. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: A systematic review of observational studies. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. 2, p. 364–375, 2014.

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

S. K. THODEN VAN VELZEN, L. A.-I. AND W. R. M. Plaque and systemic of the focal infection. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 11, p. 209–220, 1984.

SANTOS, S. F. F. DOS et al. Early changes in serum albumin: impact on 2-year mortality in incident hemodialysis patients. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 2, p. 198–205, 2015.

SASAKI, H. et al. Interrelationship Between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 15, p. 2204–2215, 27 abr. 2016.

SEGURA-EGEA, J. J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. **International Endodontic Journal**, v. 48, n. 10, p. 933–951, 2015.

SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 54–61, 2016.

SILVA, L. A. M. DA et al. Sobrevida em hemodiálise crônica: estudo de uma coorte de 1.009 pacientes em 25 anos. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. 3, p. 190–197, 2009.

SIRIBAMRUNGWONG, M.; YOTHASAMUTR, K.; PUANGPANNGAM, K. Periodontal Treatment Reduces Chronic Systemic Inflammation in Peritoneal Dialysis Patients. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 18, n. 3, p. 305–308, 2013.

SUL, G. D. O. et al. Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial: qual o papel na predição de risco? Artigo. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul**, v. 20, n. Set/Out/Nov/Dez, p. 1–11, 2010.

TERRIER, N. et al. Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. **Hemodialysis International**, v. 9, n. 2, p. 159–168, 2005.

TURKMEN, K. et al. The Relationship Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and

Inflammation in End-Stage Renal Disease Patients. **Renal Failure**, v. 34, n. September 2011, p. 155–159, 2012.

TURKMEN, K. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. **Hemodialysis International** 2013; v. 17, p. 391–396, 2013.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. 2018 USRDS ANNUAL DATA REPORT. Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 71, n. 3, p. S247–S276, 2018.

USRDS, A. R. USRDS 2018 Annual Date Report -Chapter 1: CKD in the General Population. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 71, n. 3, p. S9–S30, 2018.

USRDS ADR 2018 VOL 2. USRDS 2018 Annual Date Report - Chapter 5 : Mortality. **United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.**, v. 2, p. 411–426, 2018.

VIRTANEN, E. et al. Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: A cross-sectional study from Sweden. **BMC Oral Health**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2017.

WILLERSHAUSEN, I. et al. Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. **Odontology**, v. 102, n. 2, p. 297–302, 2014.

WINTER, D. E. A. et al. Sobrevida e fatores de risco de mortalidade em pacientes sob hemodiálise. **HU Revista**, v. 42, n. 4, p. 267–275, 2016.

YAO, Q. et al. **Chronic systemic inflammation in dialysis patients: An update on causes and consequences** **ASAIO Journal**, 2004.

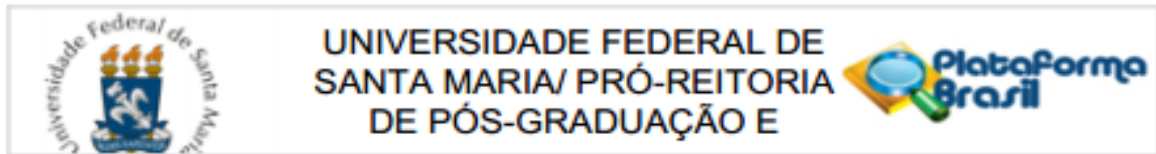
YAPRAK, M. et al. Platelet - to - lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil - to - lymphocyte ratio in hemodialysis patients. **Int Urol Nephrol**, v. 48, p. 1343–1348, 2016.

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

ZHANG, J. et al. Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? **Clinical Oral Investigations**, v. 20, n. 7, p. 1617–1624, 2016.

ZHANG, J. et al. Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: A meta-analysis of cohort studies. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 1–11, 2017.

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA MARIA/ PRÓ-REITORIA
DE PÓS-GRADUAÇÃO E**

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA SAÚDE ORAL DE PACIENTES PREVALENTES EM HEMODIÁLISE EM SANTA MARIA E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS E INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS

Pesquisador: Carlos Alexandre Souza Bier

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79635917.9.0000.5346

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Maria/ Pró-Reitoria de Pós-Graduação e

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.429.552

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Apresenta como objeto de estudo a avaliação da saúde bucal de pacientes portadores de insuficiência renal crônica que realizam hemodiálise. Trata-se de estudo transversal, a ser realizado com 282 pacientes de hemodiálise atendidos na Clínica Renal de Santa Maria. Os dados serão coletados por meio de entrevistas em local isolado, para levantamento das variáveis de interesse e avaliação clínica da saúde bucal. Será realizada análise estatística dos dados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: avaliar a prevalência de lesões periapicais e periodontais e suas associações com o estado nutricional e inflamatório sistêmico dos pacientes com insuficiência renal crônica realizando hemodiálise, no município de Santa Maria – RS, Brasil.

Objetivos secundários: • Avaliar a prevalência de lesões endodônticas nos pacientes com insuficiência renal crônica, prevalentes, em TRS em Santa Maria – RS (Brasil); • Avaliar a associação entre a presença de lesões endodônticas com o estado nutricional e inflamatório sistêmico dos pacientes em hemodiálise em Santa Maria; • Avaliar a prevalência de periodontite nos pacientes com insuficiência renal crônica,

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar

Bairro: Camobi

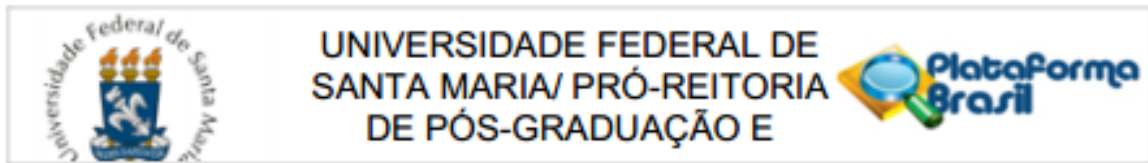
CEP: 97.105-970

UF: RS

Município: SANTA MARIA

Telefone: (55)3220-9362

E-mail: cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.429.552

prevalentes, em TRS em Santa Maria – RS (Brasil); • Avaliar a associação entre a presença de periodontite com o estado nutricional e inflamatório sistêmico dos pacientes em hemodiálise em Santa Maria.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Apresentados de forma suficiente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentada a documentação obrigatória.

Recomendações:

Veja no site do CEP - <http://w3.ufsm.br/nucleodecomites/index.php/cep> - na aba "orientações gerais", modelos e orientações para apresentação dos documentos. ACOMPANHE AS ORIENTAÇÕES DISPONÍVEIS, EVITE PENDÊNCIAS E AGILIZE A TRAMITAÇÃO DO SEU PROJETO.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

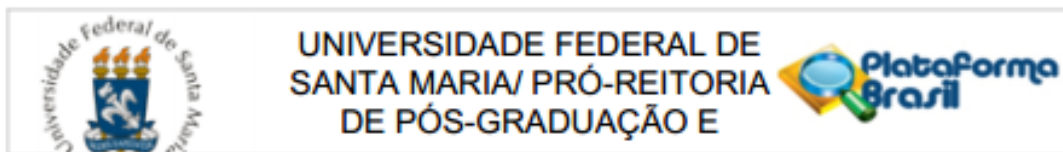
.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1026205.pdf	28/11/2017 16:21:04		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_clinicaRenal.pdf	28/11/2017 16:20:26	Carlos Alexandre Souza Bier	Aceito
Outros	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	06/11/2017 15:14:34	Carlos Alexandre Souza Bier	Aceito

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar
 Bairro: Camobi CEP: 97.105-970
 UF: RS Município: SANTA MARIA
 Telefone: (55)3220-9352 E-mail: cep.ufsm@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA MARIA/ PRÓ-REITORIA
DE PÓS-GRADUAÇÃO E

Continuação do Parecer: 2.429.552

Outros	folha_rosto_portal.pdf	06/11/2017 15:10:35	Carlos Alexandre Souza Bier	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	06/11/2017 15:10:00	Carlos Alexandre Souza Bier	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_intitucional.pdf	06/11/2017 15:09:35	Carlos Alexandre Souza Bier	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	06/11/2017 15:09:05	Carlos Alexandre Souza Bier	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/11/2017 15:07:03	Carlos Alexandre Souza Bier	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTA MARIA, 11 de Dezembro de 2017

Assinado por:
CLAUDEMIR DE QUADROS
(Coordenador)

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar
 Bairro: Camobi CEP: 97.105-970
 UF: RS Município: SANTA MARIA
 Telefone: (55)3220-9362 E-mail: cep.ufsm@gmail.com

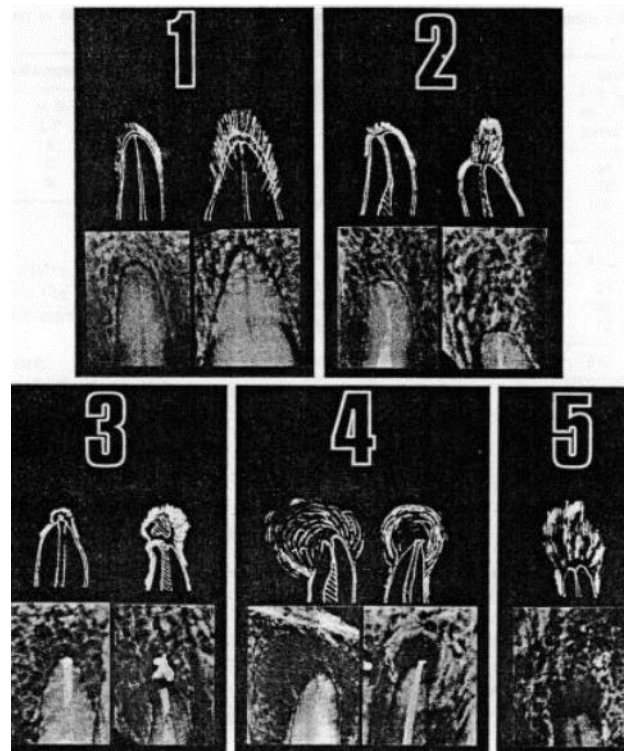
ANEXO B – CLASSIFICAÇÃO DE PERIODONTITE APICAL

Figure 1- INDEX PAI (PERIAPICAL INDEX) (ØRSTAVIK et al., 1986).

PAI 1 – estrutura óssea periapical normal

PAI 2 – pequenas alterações na estrutura óssea, sem desmineralização

PAI 3 – alterações na estrutura óssea com perda mineral difusa

PAI 4 – lesão periapical com área radiolúcida bem definida

PAI 5 – lesão periapical severa com alterações pronunciadas

ANEXO C – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS AO BRAZILIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY

ISSN 0101-2800 versão impressa

ISSN 2175-8239 versão on-line

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Escopo e política

Processo de revisão

Considerações éticas e legais

Submissão dos manuscritos

Formato das contribuições

Estrutura e preparo dos manuscritos

Escopo e política Editorial

O Brazilian Journal of Nephrology (Jornal Brasileiro de Nefrologia) tem como missão contribuir para o avanço do conhecimento científico e da prática profissional em Nefrologia, por meio da publicação de estudos originais relevantes, nas áreas de pesquisa básica e clínica. O BJN aceita trabalhos escritos em português e inglês, preferencialmente em inglês. Estimula-se a submissão de manuscritos nos dois idiomas por brasileiros. Para manuscritos submetidos em português, é necessário que os autores também forneçam título, descritores, resumo e legendas de tabelas e ilustrações no idioma inglês.

O periódico online tem acesso aberto e gratuito, sob a Licença Creative Commons do tipo atribuição BY (<http://creativecommons.org/licences>).

Os autores estão livres de cobrança de taxas para a submissão de manuscritos. Os direitos autorais dos artigos serão automaticamente transferidos para o Sociedade Brasileira de Nefrologia. O conteúdo do material enviado para publicação não pode ter sido previamente publicado ou submetido a outros periódicos. Para publicar, mesmo que em parte, em outro periódico, é necessária a aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos referidos manuscritos são de inteira responsabilidade dos autores.

Processo de Revisão

Para a seleção dos manuscritos, avalia-se a originalidade, a relevância dos tópicos e a qualidade da metodologia científica, bem como o atendimento às normas editoriais adotadas pelo periódico. A submissão de manuscritos em discordância com o formato descrito neste documento, poderá incorrer em sua devolução. Os manuscritos submetidos ao BJN passam por uma avaliação preliminar, realizada por até dois membros da Equipe Editorial, com base nos seguintes critérios: a) relevância do manuscrito para o periódico; b) qualidade dos dados estatísticos gerados pelo estudo; c) adequação da abordagem metodológica; e d) relevância das conclusões alcançadas. Os manuscritos aprovados nesta etapa são submetidos a avaliação de dois especialistas externos, na modalidade revisão por pares simples cego. Dos manuscritos submetidos ao BJN, cerca de um terço é aprovado para publicação.

Considerações Éticas e Legais

O BJN segue as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), intitulada Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://www.icmje.org/recommendations/>).

Para as questões éticas, o periódico segue o código de conduta ética em publicação, recomendado pelo Committee on Publication Ethics - COPE (<http://publicationethics.org/>).

AUTORIA

As pessoas designadas como autores devem ter participado substancialmente da elaboração do manuscrito para assumir a responsabilidade pelo seu conteúdo. O International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) recomenda que a autoria se baseie nos seguintes critérios:

- a) contribuições substanciais na concepção ou desenho do trabalho;
- b) na coleta, análise e interpretação dos dados;
- c) na redação do artigo ou na sua revisão crítica;
- d) na aprovação final da versão a ser publicada.

O texto completo das recomendações do ICMJE estão disponíveis a partir de: <http://www.icmje.org/recommendations/>.

CONFLITO DE INTERESSE

A confiança pública no processo de revisão por pares e a credibilidade dos artigos publicados dependem, em parte, de como o conflito de interesse é administrado durante a redação, revisão por pares e a decisão editorial. O conflito de interesse existe quando um autor (ou instituição do autor), revisor ou editor tem relações financeiras ou pessoais que influenciem de forma inadequada (viés) suas ações (tais relações são também conhecidas como duplo compromisso, interesses conflitantes ou fidelidades conflitantes). Essas relações variam entre aqueles com potencial insignificante para aqueles com grande potencial para influenciar o julgamento, e nem todas as relações representam verdadeiro conflito de interesse. O potencial conflito de interesse pode existir dependendo se o indivíduo acredita ou não que a relação afete seu julgamento científico. Relações financeiras (tais como emprego, consultorias, posse de ações, testemunho de especialista pago) são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e os mais susceptíveis de minar a credibilidade da revista, dos autores, e da própria ciência. No entanto, podem ocorrer conflitos por outras razões, tais como relações pessoais, competição acadêmica e paixão intelectual.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Os doentes têm o direito à privacidade que não deve ser infringida sem o consentimento informado. Identificação de informações, incluindo os nomes dos pacientes, iniciais ou números no hospital, não devem ser publicadas em descrições, fotografias e genealogias, a menos que a informação seja essencial para os propósitos científicos e o paciente (ou responsável) dê o consentimento livre e esclarecido para a publicação. O consentimento informado para este propósito requer que o manuscrito a ser publicado seja mostrado ao paciente. Os autores devem identificar os indivíduos que prestam assistência a escrever e divulgar a fonte de financiamento para essa assistência. Detalhes identificadores devem ser omitidos se não são essenciais. O anonimato completo é difícil de se conseguir, no entanto, no caso de qualquer dúvida, o consentimento deve ser obtido. Por exemplo, mascarar a região ocular em fotografias de pacientes é uma proteção de anonimato inadequada. Se as características de identificação são alteradas para proteger o anonimato, como na linhagem genética, os autores devem garantir que as alterações não distorçam significado científico. Quando o consentimento informado foi obtido, ele deve ser indicado no artigo publicado.

PRINCÍPIOS ÉTICOS

Ao relatar experimentos em seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1975, revisado em 2013 (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>). Se houver dúvida se a pesquisa foi realizada em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar a razão para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional aprovou explicitamente os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os

autores devem indicar se as orientações institucionais e nacionais para o cuidado e utilização de animais de laboratório foram seguidas.

Submissão dos Manuscritos

A submissão de manuscritos ao Brazilian Journal of Nephrology é realizada de forma online, a partir de: <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbn-scielo>.

Os manuscritos podem ser submetidos nos idiomas português e/ou inglês, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico, parcial ou integralmente. O BJN considera como infração ética a publicação duplicada ou fragmentada de uma mesma pesquisa. Ferramentas para localização de similaridade de textos são utilizadas pelo periódico para detecção de plágio. Em caso de plágio detectado, o BJN segue as orientações do Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors do Committee on Publication Ethics - COPE (<http://publicationethics.org/>).

Todos os autores devem associar o número de registro no ORCID ao seu perfil, no sistema de submissão (<https://orcid.org/>).

A submissão de um manuscrito ao BJN deve ser acompanhada dos seguintes documentos (via sistema - Step 5: Details & Comments):

- a) Carta de apresentação assinada por todos os autores do manuscrito, conforme modelo previamente definido Download. A ausência de assinatura pode ser interpretada como desinteresse ou desaprovação da publicação, determinando a exclusão do nome da relação de autores;
- b) Cópia da carta de aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho - quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos;
- c) Documento principal (Ver Estrutura e Preparo dos Manuscritos).

Formato das Contribuições

EDITORIAL

Comentário crítico aprofundado, preparado em resposta a um convite do Editor e/ou submetido por uma pessoa com notável experiência sobre o assunto.

O manuscrito deve conter:

corpo do texto com até 900 palavras;

não mais de 7 referências;

não há necessidade de um resumo.

ARTIGO ORIGINAL

Devem apresentar resultados inéditos da pesquisa, constituindo estudos completos que contenham todas as informações relevantes para que o leitor possa reproduzir o estudo ou avaliar seus resultados e conclusões. Eles são apresentados em uma das duas seções: pesquisa básica e pesquisa clínica. Os manuscritos são classificados em seis disciplinas da Nefrologia:

a) Lesão Renal Aguda; b) Doença Renal Crônica; c) diálise e terapias extracorpóreas; d) Epidemiologia e Nefrologia Clínica; e) Nefrologia Pediátrica; f) Transplante Renal.

O manuscrito deve conter:

resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Discussão), com até 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto contendo as seções: introdução, métodos, resultados e discussão, com até 5.000 palavras;

implicações clínicas e limitações do estudo devem ser destacadas;

quando apropriado, a seção Métodos deve ser detalhada quanto ao desenho do estudo, localização, participantes, resultados clínicos de interesse e intervenção;

não mais do que 40 referências.

ARTIGO DE REVISÃO

As revisões são solicitadas pelo Editor, de preferência, a especialistas de uma determinada área. O objetivo desses artigos é expressar e avaliar criticamente o conhecimento disponível sobre um tópico específico, comentando estudos de outros autores e utilizando uma ampla

base de referência ou, ocasionalmente, respondendo a uma demanda espontânea de um tópico específico.

O manuscrito deve conter:

resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto incluindo as seções: introdução, discussão e conclusão, bem como outras subdivisões, quando apropriado (por exemplo, "Aplicação Clínica", "Tratamento"), com até 6.000 palavras;

não mais de 90 referências.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

Aborda temas atuais relevantes à prática clínica e são menos completos que os artigos de revisão. Estes trabalhos devem ser, de preferência, uma resposta ao convite do Editor e, ocasionalmente, mediante submissão espontânea.

O manuscrito deve conter:

resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto constituído por: introdução, discussão e conclusão, com até 2.000 palavras;

não mais do que 40 referências.

PERSPECTIVA/OPINIÃO

São, preferencialmente, solicitados pelo Editor para um especialista da área, com o objetivo de apresentar e discutir de forma abrangente questões científicas no campo da nefrologia. Este tipo de artigo deve ser elaborado por pesquisadores experientes no campo em questão ou por especialistas de reconhecida competência.

O manuscrito deve conter:

resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto contendo: introdução, discussão e conclusão, com até 3.000 palavras;

não mais do que 40 referências.

COMUNICAÇÃO BREVE

Uma breve comunicação é um relatório sobre um único assunto, que deve ser conciso, mas definitivo. Assim como os artigos originais, estes devem apresentar material inédito, porém, menos substancial e de particular interesse na área de nefrologia, apresentando resultados preliminares ou resultados de relevância imediata.

O manuscrito deve conter:

resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Discussão), com até 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto dividido nas seções: introdução, métodos, resultados e discussão, com até 1.500 palavras;

não mais do que 15 referências;

não mais do que três ilustrações (figuras e/ou tabelas).

IMAGENS EM NEFROLOGIA

Apresenta conteúdo de valor educacional. As imagens devem ser acompanhadas de uma descrição, bem como sua interpretação clínica, com diagnóstico diferencial para o leitor.

RELATO DE CASO

Apresentação de uma experiência baseada no estudo de um caso peculiar. Um relato de caso deve ter pelo menos uma das seguintes características: a) interesse especial para a comunidade de pesquisa clínica; b) um caso raro que é particularmente útil para demonstrar um mecanismo ou uma dificuldade no diagnóstico; c) novo método diagnóstico; d) tratamento novo ou modificado; e) um texto que demonstre resultados relevantes e esteja bem documentado e sem ambiguidade.

O manuscrito deve conter:

resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;
 não mais do que 7 descritores;
 corpo do texto dividido nas seções: introdução (explicando a relevância do caso),
 apresentação estruturada do caso (ou seja, identificação do paciente, queixas e história prévia,
 antecedentes pessoais e familiares, exames clínicos) e discussão, com até 1.500 palavras;
 não mais do que duas ilustrações (figuras e / ou tabelas);
 não mais do que 20 referências.

CARTAS AO EDITOR

O manuscrito pode ser um comentário sobre material publicado ou pode trazer novos dados e observações clínicas. Todos os autores (máximo de cinco) devem assinar a carta.

O manuscrito deve conter:

não há necessidade de um resumo;
 texto deve conter com até 500 palavras;
 apenas uma tabela e uma figura;
 não mais do que 5 referências.

Estrutura e Preparo dos Manuscritos

O documento principal (Main Document) deve ser enviado em arquivo word (.doc ou .rtf), com espaçamento duplo, fonte tamanho 12, margem de 3 cm de cada lado, páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página, consecutivamente: a) página de título; b) resumo e descritores; c) corpo do texto; d) agradecimentos; e) referências; f) tabelas e legendas (excluem-se imagens, que devem ser enviadas separadamente em formato jpg ou tiff).

a) Página de Título

Título do manuscrito que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas). Para manuscritos submetidos no idioma português, deve-se apresentar também a versão do título em inglês;

Título resumido do manuscrito que deve ser correspondente a versão em português e/ou inglês do título;

Nome dos autores, com a indicação do respectivo grau acadêmico;

Afiliação dos autores com as unidades hierárquicas apresentadas em ordem decrescente (universidade, faculdade e departamento). Os nomes das instituições devem ser apresentados na íntegra no idioma original da instituição ou na versão em inglês quando a redação não for latim. As afiliações não devem ser acompanhadas pelos títulos dos autores ou mini-currículos. Todos os autores devem fornecer um ID ORCID (Pesquisador Aberto e ID do Contribuinte - <http://orcid.org/>) no momento da submissão, digitando-o no perfil do usuário no sistema de submissão;

Autor de correspondência, com indicação do respectivo e-mail;

Nome da agência de fomento, para trabalhos que receberam subsídio;

Título, ano e a instituição onde foi apresentado, para manuscritos baseados em uma tese acadêmica;

Nome do evento, local e data de realização, para manuscritos baseados em uma apresentação em reunião científica;

Declaração de conflito de interesse;

Indicação de contribuição dos autores.

b) Resumos e Descritores

Resumo e Abstract: os manuscritos devem apresentar resumo, incluindo introdução, procedimentos e conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras). Os resumos estruturados devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Ex.: Introdução, Método, Resultados e Discussão). Para

manuscritos submetidos em português, é necessária que o Main Document apresente também o abstract (Ver Formato das Contribuições);

Descritores e Keywords: expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 7, fornecidos pelo autor e baseando-se nos DECS – Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br/>) ou MeSH – Medical Subject Headings (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>). Para manuscritos submetidos em português, é necessária a apresentação dos termos no idioma inglês (keywords).

c) Corpo do Texto

Dever obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo (Ver Formato das Contribuições). Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das ilustrações devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números-índices). As referências devem ser citadas no texto sem parênteses, em expoente, conforme o exemplo: Referências2.

As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato JPG ou Tiff (em alta resolução - 300 dpi), podendo ser coloridas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e ser suficientemente claras para permitir sua reprodução. As legendas para as ilustrações deverão constar junto às tabelas, após as referências. Não serão aceitas fotocópias. Se houver ilustrações extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

Outros aspectos a considerar:

Análise estatística: os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (p. ex, $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: deve-se usar o nome genérico.

Citação de aparelhos/equipamentos: todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

d) Agradecimentos

Devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que mereçam reconhecimento, mas que não tenham justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

e) Referências

Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos, em expoente. A apresentação das referências deve estar de acordo com o padrão definido pelo International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), conforme exemplos indicados a seguir. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o Index Medicus: abbreviations of journal titles (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé.

Exemplos:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

Artigos sem nome do autor

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325(7357):184.

Livros no todo

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulos de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Teses

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation].* Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002

.Trabalhos apresentados em congressos

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland.* Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [Internet].* 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article

f) Tabelas e Legendas

Devem obedecer às especificações definidas para cada categoria de artigo (Ver Formato das Contribuições). Em sua versão eletrônica, as tabelas devem ser apresentadas em formato .doc (Microsoft Word) ou .xls (Microsoft Excel).

ANEXO D – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS AO JOURNAL OF ENDODONTICS

Guide for Authors Author information pack

<p><u>INTRODUCTION</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Disclaimer</u> • <u>Submission checklist</u> <p><u>BEFORE YOU BEGIN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ethics in publishing</u> • <u>Studies in humans and animals</u> • <u>Declaration of interest</u> • <u>Submission declaration and verification</u> • <u>Use of inclusive language</u> • <u>Changes to authorship</u> • <u>Copyright</u> 	<p>• <u>Role of the funding source</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Open access</u> • <u>Open access</u> • <u>Submission</u> <p><u>PREPARATION</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Essential title page information</u> • <u>Structured abstract</u> • <u>Keywords</u> • <u>Original Research Article Guidelines</u> • <u>Other Article Types and Guidelines</u> • <u>Artwork</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Tables</u> • <u>References</u> • <u>Video</u> • <u>Supplementary material</u> • <u>Research data</u> <p><u>AFTER ACCEPTANCE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Proofs</u> • <u>Offprints</u> <p><u>AUTHOR INQUIRIES</u></p>
--	---	---

The *Journal of Endodontics* is owned by the American Association of Endodontists. Submitted manuscripts must pertain to endodontics and may be original research (eg, clinical trails, basic science related to the biological aspects of endodontics, basic science related to endodontic techniques, case reports, or review articles related to the scientific or applied aspects of endodontics). Clinical studies using CONSORT methods (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>) or systematic reviews using meta-analyses are particularly encouraged. Authors of potential review articles are encouraged to first contact the Editor during their preliminary development via e-mail at *JEndodontics@UTHSCSA.edu*. Manuscripts submitted for publication must be submitted solely to *JOE*. They must not be submitted for consideration elsewhere or be published elsewhere.

Disclaimer

The statements, opinions, and advertisements in the *Journal of Endodontics* are solely those of the individual authors, contributors, editors, or advertisers, as indicated. Those statements, opinions, and advertisements do not affect any endorsement by the American Association of Endodontists or its agents, authors, contributors, editors, or advertisers, or the publisher. Unless otherwise specified, the American Association of Endodontists and the publisher disclaim any and all responsibility or liability for such material.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
 - All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
 - Indicate clearly if color should be used for any figures in print
Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)
Supplemental files (where applicable)
- Further considerations
 - Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
 - Journal policies detailed in this guide have been reviewed
 - Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex and gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously

(except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

Open access

The Journal of Endodontics supports Open Access. Following acceptance, authors have the option to make their article freely accessible for a fee of \$3,000. Please see the following link to learn more about open access options: <https://www.elsevier.com/about/open-science/open-access>.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our [universal access programs](#).
 - No open access publication fee payable by authors.
- The Author is entitled to post the [accepted manuscript](#) in their institution's repository and make this public after an embargo period (known as green Open Access). The [published journal article](#) cannot be shared publicly, for example on ResearchGate or Academia.edu, to ensure the sustainability of peer-reviewed research in journal publications. The embargo period for this journal can be found below.

Gold open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- A gold open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For gold open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following

[Creative Commons user licenses](#):

Creative Commons Attribution (CC BY)

Lets others distribute and copy the article, create extracts, abstracts, and other revised versions, adaptations or derivative works of or from an article (such as a translation), include in a collective work (such as an anthology), text or data mine the article, even for commercial purposes, as long as they credit the author(s), do not represent the author as endorsing their adaptation of the article, and do not modify the article in such a way as to damage the author's honor or reputation.

The gold open access publication fee for this journal is **USD 3000**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications.

Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more.](#)

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's WebShop.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/joe/>.

General Points on Composition

Authors are strongly encouraged to analyze their final draft with both software (eg, spelling and grammar programs) and colleagues who have expertise in English grammar. References listed at the end of this section provide a more extensive review of rules of English grammar and guidelines for writing a scientific article. Always remember that clarity is the most important feature of scientific writing. Scientific articles must be clear and precise in their content and concise in their delivery because their purpose is to inform the reader. The Editor reserves the right to edit all manuscripts or to reject those manuscripts that lack clarity or precision or that have unacceptable grammar or syntax. The following list represents common errors in manuscripts submitted to the Journal of Endodontics:

- a. The paragraph is the ideal unit of organization. Paragraphs typically start with an introductory sentence that is followed by sentences that describe additional detail or examples. The last sentence of the paragraph provides conclusions and forms a transition to the next paragraph. Common problems include one-sentence paragraphs, sentences that do not develop the theme of the paragraph (see also section "c," below), or sentences with little to no transition within a paragraph.
- b. Keep to the point. The subject of the sentence should support the subject of the paragraph. For example, the introduction of authors' names in a sentence changes the subject and lengthens the text. In a paragraph on sodium hypochlorite, the sentence, "In 1983, Langeland et al, reported that sodium hypochlorite acts as a lubricating factor during instrumentation and helps to flush debris from the root canals" can be edited to: "Sodium hypochlorite acts as a lubricant during instrumentation and as a vehicle for flushing the generated debris (Langeland et al, 1983)." In this example, the paragraph's subject is sodium hypochlorite and sentences should focus on this subject.
- c. Sentences are stronger when written in the active voice, that is, the subject performs the

action. Passive sentences are identified by the use of passive verbs such as “was,” “were,” “could,” etc. For example: “Dexamethasone was found in this study to be a factor that was associated with reduced inflammation,” can be edited to: “Our results demonstrated that dexamethasone reduced inflammation.” Sentences written in a direct and active voice are generally more powerful and shorter than sentences written in the passive voice.

d. Reduce verbiage. Short sentences are easier to understand. The inclusion of unnecessary words is often associated with the use of a passive voice, a lack of focus, or run-on sentences. This is not to imply that all sentences need be short or even the same length. Indeed, variation in sentence structure and length often helps to maintain reader interest. However, make all words count. A more formal way of stating this point is that the use of subordinate clauses adds variety and information when constructing a paragraph. (This section was written deliberately with sentences of varying length to illustrate this point.)

e. Use parallel construction to express related ideas. For example, the sentence, “Formerly, endodontics was taught by hand instrumentation, while now rotary instrumentation is the common method,” can be edited to “Formerly, endodontics was taught using hand instrumentation; now it is commonly taught using rotary instrumentation.” The use of parallel construction in sentences simply means that similar ideas are expressed in similar ways, and this helps the reader recognize that the ideas are related.

f. Keep modifying phrases close to the word that they modify. This is a common problem in complex sentences that may confuse the reader. For example, the statement, “Accordingly, when conclusions are drawn from the results of this study, caution must be used,” can be edited to “Caution must be used when conclusions are drawn from the results of this study.”

g. To summarize these points, effective sentences are clear and precise, and often are short, simple and focused on one key point that supports the paragraph’s theme.

h. Authors should be aware that the JOE uses iThenticate, plagiarism detection software, to ensure originality and integrity of material published in the journal. The use of copied sentences, even when present within quotation marks, is highly discouraged. Instead, the information of the original research should be expressed by the new manuscript author’s own words, and a proper citation given at the end of the sentence. Plagiarism will not be tolerated and manuscripts will be rejected or papers withdrawn after publication based on unethical actions by the authors. In addition, authors may be sanctioned for future publication.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor’s options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the ‘spell-check’ and ‘grammar-check’ functions of your word processor.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
 - **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your

name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- ***Corresponding author.*** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- ***Present/permanent address.*** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Structured abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Abstract Headings

Introduction, Methods, Results, Conclusions

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of').

Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

The authors deny any conflicts of interest related to this study.

Original Research Article Guidelines

Title Page

The title describes the major emphasis of the paper. It must be as short as possible without loss of clarity. Avoid abbreviations in the title because this may lead to imprecise coding by electronic citation programs such as PubMed (eg, use sodium hypochlorite rather than NaOCl). The author list must conform to published standards on authorship (see authorship criteria in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals at www.icmje.org). Include the manuscript title; the names and affiliations of all authors; and the name, affiliation, and full mailing address (including e-mail) of the corresponding author.

This author will be responsible for proofreading page proofs and ordering reprints when applicable. Also highlight the contribution of each author in the cover letter.

Abstract

The Abstract concisely describes the purpose of the study in 250 or fewer words. It must be organized into sections: Introduction, Methods, Results, and Conclusions. The hypothesis is described in the Abstract Introduction. The Abstract describes the new contributions made by this study. The Abstract word limitation and its wide distribution (eg, PubMed) make it challenging to write clearly. This section is written last by many authors. Write the abstract in past tense because the study has been completed. Provide 3-5 keywords.

Introduction

The introduction briefly reviews the pertinent literature in order to identify the gap in knowledge that the study is intended to address and the limitations of previous studies in the area. Clearly describe the purpose of the study, the tested hypothesis, and its scope. Many successful manuscripts require no more than a few paragraphs to accomplish these goals; therefore, do not perform extensive literature review or discuss the results of the study in this section.

Materials and Methods

The Materials and Methods section is intended to permit other investigators to repeat your experiments. There are 4 components to this section: (1) detailed description of the materials used and their components, (2) experimental design, (3) procedures employed, and (4) statistical tests used to analyze the results. Most manuscripts should cite prior studies that used similar methods and succinctly describe the essential aspects used in the present study. A "methods figure" will be rejected unless the procedure is novel and requires an illustration for comprehension. If the method is novel, then you must carefully describe the method and include validation experiments. If the study used a commercial product, the manuscript must either state that you followed manufacturer's protocol or specify any changes made to the protocol. If the study used an *in vitro* model to simulate a clinical outcome, describe either experiments made to validate the model or previous literature that proved the clinical relevance of the model. The statistical analysis section must describe which tests were used to analyze which dependent measures; *P* values must be specified. Additional details may include randomization scheme, stratification (if any), power analysis as a basis for sample size computation, dropouts from clinical trials, the effects of important confounding variables, and bivariate versus multivariate analysis.

Results

Only experimental results are appropriate in this section; do not include methods, discussion, or conclusions. Include only those data that are critical for the study, as defined by the aim(s). Do not include all available data without justification; any repetitive findings will be rejected from publication. All Figures, Charts, and Tables must be cited in the text in numerical order and include a brief description of the major findings. Consider using Supplemental Figures, Tables, or Video clips that will be published online. Supplemental material often is used to provide additional information or control experiments that support the results section (eg, microarray data).

Figures

There are 2 general types of figures: type 1 includes photographs, radiographs, or micrographs; type 2 includes graphs. *Type 1*: Include only essential figures and use composite figures containing several panels of photographs, if possible. Each panel must be clearly identified with a letter (eg, A, B, C), and the parts must be defined in the figure legend. A figure that contains many panels counts as 1 figure. *Type 2*: Graphs (ie, line drawings including bar graphs) that plot a dependent measure (on the Y axis) as a function of an

independent measure (usually plotted on the X axis). One example is a graph depicting pain scores over time. Use graphs when the overall trend of the results is more important than the exact numeric values of the results. A graph is a convenient way to report that an ibuprofen-treated group reported less pain than a placebo-treated group over the first 24 hours, but pain reported was the same for both groups over the next 96 hours. In this case, the trend of the results is the primary finding; the actual pain scores are not as critical as the relative differences between the NSAID and placebo groups.

Tables

Tables are appropriate when it is critical to present exact numeric values; however, not all results need be placed in either a table or figure. Instead of a simple table, the results could state that there was no inhibition of growth from 0.001%-0.03% NaOCl, and a 100% inhibition of growth from 0.03%-3% NaOCl (N=5/group). If the results are not significant, then it is probably not necessary to include the results in either a table or as a figure.

Acknowledgments

All authors must affirm that they have no financial affiliation (eg, employment, direct payment, stock holdings, retainers, consultantships, patent licensing arrangements, or honoraria), or involvement with any commercial organization with direct financial interest in the subject or materials discussed in this manuscript, nor have any such arrangements existed in the past 3 years. Disclose any potential conflict of interest. Append a paragraph to the manuscript that fully discloses any financial or other interest that poses a conflict. Disclose all sources and attribute all grants, contracts, or donations that funded the study. Specific wording: "The authors deny any conflicts of interest related to this study."

References

The reference style can be learned from reading past issues of *JOE*. References are numbered in order of citation. Place text citation of the reference Arabic number in parentheses at the end of a sentence or at the end of a clause that requires a literature citation. Do not use superscript for references. Original reports are limited to 35 references. There are no limits in the number of references for review articles