

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

Caroline Schöffner

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A ÁREA DE SUPERFÍCIE PERIODONTAL
INFLAMADA E PROTEÍNA C REATIVA NO SORO DE PACIENTES
SOB TERAPIA DE HEMODIÁLISE**

Santa Maria, RS
2019

Caroline Schöffner

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A ÁREA DE SUPERFÍCIE PERIODONTAL INFLAMADA E
PROTEÍNA C REATIVA NO SORO DE PACIENTES SOB TERAPIA DE
HEMODIÁLISE**

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

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Batistin Zanatta

Santa Maria, RS
2019

Schöffner, Caroline

ASSOCIAÇÃO ENTRE A ÁREA DE SUPERFÍCIE PERIODONTAL
INFLAMADA E PROTEÍNA C REATIVA NO SORO DE PACIENTES SOB
TERAPIA DE HEMODIÁLISE / Caroline Schöffner.- 2019.

80 p.; 30 cm

Orientador: Fabrício Batistin Zanatta

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


1. estudo transversal 2. doença periodontal 3. doença
renal crônica 4. hemodiálise 5. periodontite I. Zanatta,
Fabrício Batistin II. Título.

Caroline Schöffer

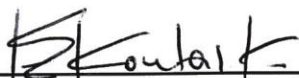
**ASSOCIAÇÃO ENTRE A ÁREA DE SUPERFÍCIE PERIODONTAL INFLAMADA E
PROTEÍNA C REATIVA NO SORO DE PACIENTES SOB TERAPIA DE
HEMODIÁLISE**

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

Aprovado em 17 de julho de 2019



Fabrício Batistin Zanatta, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Karla Zanini Kantorski, Dra. (UFSM)



Camila Silveira Sfreddo, Dra. (UFN)

Santa Maria, RS
2019

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida, pelo amparo diário em todos os momentos e por todas as oportunidades.

Aos meus pais Osvin e Rosimeri, e minha irmã Ana Paula, sem vocês nada disso seria possível. Sempre acreditaram, investiram e depositaram toda confiança e dedicação em mim e nos meus sonhos, vocês são o meu alicerce durante essa minha caminhada nos estudos, e durante toda a minha vida. Amo vocês!

Ao meu noivo Paulo Guilherme, pelo apoio, carinho, amizade. Meu parceiro de todas as horas. Muito obrigada pela paciência de me “aturar” durante os meus “surto” e por estar ao meu lado em todos os momentos.

À todos os colegas do grupo de periodontia, que me acolheram na Universidade. Obrigada pela amizade, convivência que tornaram esses dois anos muito mais leves e agradáveis. Em especial à Samantha, Leandro e Daniéli que conviveram comigo durante toda a coleta dos dados, sem vocês a realização desse trabalho não seria possível. Adoro vocês!

Às minhas queridas amigas do coração Samantha e Karen, que nunca pouparam esforços para me ajudar e me motivar nas horas difíceis, vocês são o meu presente do mestrado que quero levar para a vida toda.

Ao meu orientador, Prof Fabrício Batistin Zanatta por ter me dado a oportunidade de iniciar a minha caminhada na pós-graduação, pela amizade, pelos ensinamentos transmitidos e por todas as oportunidades que me proporcionou. Obrigada por ter disponibilizado seu tempo e ter acreditado em mim.

Aos professores da Periodontia, Professora Karla Zanini Kantorski, Professor Carlos Heitor Cunha Moreira e Professora Raquel Pippi Antoniazzi. Obrigada por todo conhecimento transmitido durante esses dois anos e por terem me dado a oportunidade de conviver e aprender muito com vocês. Muito obrigada! Em especial à minha primeira orientadora na área acadêmica, Raquel Pippi Antoniazzi que me apresentou a periodontia de uma forma tão interessante, que fez com que eu me identificasse com a área desde o princípio. Obrigada pelo apoio e amizade. Admiro muito a pessoa e profissional que és, você é um exemplo a ser seguido.

À Banca examinadora, obrigada por disponibilizar seu tempo e conhecimento para contribuir com nossa pesquisa.

À Funcionária Jéssica Dalcin da Silva, obrigada pela disponibilidade,

competência e agilidade na resolução dos mais diversos assuntos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal de Santa Maria, obrigada pela oportunidade de cursar o mestrado e por todos os conhecimentos adquiridos.

RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE A ÁREA DE SUPERFÍCIE PERIODONTAL INFLAMADA E PROTEÍNA C REATIVA NO SORO DE PACIENTES SOB TERAPIA DE HEMODIÁLISE

AUTOR: Caroline Schöffer
ORIENTADOR: Fabrício Batistin Zanatta

Objetivo: avaliar a condição periodontal de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e verificar a associação da área da superfície periodontal inflamada (PISA) com os níveis de proteína C-reativa ultra sensível.

Métodos: Estudo transversal com 176 pacientes em hemodiálise regular, foram entrevistados e submetidos a um exame periodontal completo. Índice de placa visível (IPV), índice de sangramento gengival (ISG), cálculo dentário (CD), profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NIC), sangramento sondagem (SS) foram avaliados. Os parâmetros periodontais foram utilizados para obtenção do PISA. Os níveis séricos de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRus) foram coletados. A regressão logística foi utilizada para modelar a associação entre o PISA e PCRus.

Resultados: A prevalência de doença periodontal foi de 98,9%; em seus estágios mais avançados (III e IV) essa prevalência foi de 26.1% and 52.8%. Nossos resultados mostram uma associação estatisticamente significativa entre PISA e PCRus (OR= 2.99; IC 95%= 1.11 - 8.0).

Conclusão: Maiores áreas de superfície periodontal inflamada estão associadas a maiores níveis de PCRus.

Palavras-chave: estudo transversal, doença periodontal, doença renal crônica, hemodiálise, periodontite

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN THE PERIODONTAL INFLAMED SURFACE AREA AND C REACTIVE PROTEIN IN THE SERUM OF PATIENTS UNDER HEMODIALYSIS THERAPY

AUTHOR: Caroline Schöffner
ADVISOR: Fabrício Batistin Zanatta

Aim: to evaluate the periodontal status of patients with chronic kidney disease on hemodialysis and to verify the association of inflamed periodontal surface area (PISA) with C-reactive protein levels.

Methods: A cross-sectional study with 176 patients on regular hemodialysis was interviewed and submitted to a complete periodontal examination. Index of visible plaque (VPI), gingival bleeding index (GBI), dental calculus (DC), probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), bleeding probing (BOP) were evaluated. Periodontal parameters were used to obtain PISA. Serum levels of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were collected. Logistic regression was used to model the association between PISA and hsCRP.

Results: The prevalence of periodontal disease was 98.9%; in its more advanced stages (III and IV), this prevalence was 26.1% and 52.8%. Our results show a statistically significant association between PISA and hsCRP (OR = 2.99; 95% CI = 1.11 - 8.0).

Conclusion: Greater areas of inflamed periodontal surface are associated with higher hsCRP levels.

Keywords: chronic kidney disease, cross-sectional study, hemodialysis periodontal disease, periodontitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 DOENÇAS PERIODONTAIS.....	11
2.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS.....	12
2.3 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	13
2.4 DOENÇA PERIODONTAL VERSUS DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	13
2.4.1 Evidências observacionais.....	13
2.4.2 Evidências intervencionistas.....	16
2.4.3 Revisões sistemáticas.....	17
2.5 DOENÇA PERIODONTAL VERSUS PROTEÍNA C REATIVA.....	19
2.6 ÁREA DE SUPERFÍCIE PERIODONTAL INFLAMADA (PISA) VERSUS PROTEÍNA C REATIVA.....	21
3 ARTIGO – ASSOCIATION BETWEEN THE PERIODONTAL INFLAMED SURFACE AREA AND C REATIVE PROTEIN IN THE SERUM OF PATIENTS UNDER HEMODIALYSIS THERAPY	24
Introduction.....	27
Materials and methods.....	28
Results.....	31
Discussion.....	32
References.....	35
TABLES.....	39
FIGURES.....	43
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA	52
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	55
ANEXO C – ENTREVISTA AO PACIENTE	58
ANEXO D – FICHA DE EXAME PERIODONTAL	60
ANEXO E – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY	62

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma condição inflamatória crônica comum dos tecidos de sustentação dos dentes, resultante de um desequilíbrio entre o biofilme dentário e as respostas imunes inflamatórias do hospedeiro (PAPAPANOU et al., 2018). Sua prevalência depende da população avaliada e dos critérios usados na determinação da doença, mas estimativas recentes revelaram que cerca de metade da população dos EUA apresenta periodontite em estágios iniciais e/ou moderados (EKE et al., 2016) e que 11% da população mundial é portadora de formas severas da doença (KASSEBAUM et al., 2014).

No curso crônico da periodontite há formação de bolsas periodontais, as quais se caracterizam por sulcos gengivais patologicamente aprofundados em decorrência da perda de inserção e migração apical do epitélio juncional. Sítios com a doença apresentam interrupções na barreira epitelial do epitélio juncional, as quais permitem uma crônica interação bacteriana e/ou subprodutos no tecido conjuntivo subjacente. Assim, durante o curso da periodontite ocorre aumento local dos níveis de citocinas inflamatórias e o caráter crônico da doença expõe o doente à constantes quadros de bacteremias (MEYLE; CHAPPLE, 2015). Além disso, o alcance sistêmico da doença periodontal pode ser constatado por evidências que demonstraram níveis séricos aumentados de proteína C-reativa (PCR) em indivíduos com periodontite, quando comparados a sujeitos periodontalmente saudáveis (SLADE et al., 2000; JOSHIPURA et al., 2004; FRANEK et al., 2006; TORRUNGRUANG et al., 2019).

Evidências têm demonstrado que muitas doenças crônicas, tais como aterosclerose, diabetes melitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite reumatoide, dentre outras, têm sua patogênese influenciada e agravada por um status inflamatório sistêmico. Neste sentido, a periodontite vem sendo investigada como um fator prognóstico contribuinte para agravos em diversas doenças sistêmicas, dentre elas a doença renal crônica (DCR) (FISCHER et al., 2007).

A DRC afeta entre 11 a 13% da população mundial representando um importante problema de saúde pública (HILL et al., 2016). É caracterizada por uma diminuição progressiva e irreversível da função renal, sendo agravada por outras comorbidades, como hipertensão, diabetes e obesidade (LEVEY et al., 2003). A taxa de filtração glomerular (TFG) é considerada o melhor marcador para determinar o nível da função renal e estimar o estágio da DRC (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002). Neste

sentido, a DRC é subdividida em cinco estágios, de acordo com a TFG (LEVEY et al., 2011). TFGs menores do que 15ml/min/1,73m² são considerados como o estágio mais grave (estágio 5) da DRC, onde é necessário a terapia de hemodiálise e/ou transplante renal para manutenção da vida (LEVEY; et al., 2003).

A plausibilidade biológica da associação entre periodontite e DRC se dá possivelmente pela inflamação sistêmica de baixa intensidade em decorrência da infecção periodontal, com aumento nos níveis séricos de PCR e de algumas citocinas tais como IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α (KIM; AMAR, 2006). Ainda, sugere-se que a circulação sérica de bactérias periodontopatogênicas e seus sub produtos possam também resultar em danos ao endotélio renal (FISHER et al., 2008; BROTTTO et al., 2011; GRUBBS et al., 2011). É importante ressaltar que níveis elevados de PCR são preditores de mortalidade na DCR (KAWAGUCHI et al., 2011; BAZELEY et al., 2011).

Evidências da associação entre a periodontite e a DRC têm sido descritas na literatura. Chen et al. (2006) demonstrou alta ocorrência de periodontite (em torno de 80%) em pacientes sob terapia de hemodiálise. Em uma revisão sistemática (WAHID et al., 2013) avaliaram o efeito da terapia periodontal sobre os níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos em indivíduos com DRC e relataram uma alta prevalência de DP nessa população e que o tratamento periodontal parece reduzir a carga inflamatória sistêmica desses indivíduos. Somando a esses achados, outra revisão sistemática (RUOSPO et al., 2014) mostrou uma prevalência maior de periodontite em indivíduos sob terapia hemodialítica, quando comparados aos estágios iniciais da doença renal. Outros estudos também corroboraram com esses achados (CHAMBRONE et al., 2013; DESCHAMPS-LENHARDT et al., 2019; ZHAO et al., 2018).

Existem poucas evidências que avaliaram a influência da quantidade de tecido periodontal inflamado sobre marcadores inflamatórios a nível sérico em pacientes portadores de doença renal crônica. Um estudo recente realizado por Yoshihara et al. (2016) avaliou os efeitos recíprocos entre DRC e condição periodontal utilizando a área de superfície periodontal inflamada (PISA) em mulheres em fase pós-menopausa com função renal deficiente. O desfecho considerado foi função renal deficiente definida como cistatina C sérica > 0,91 mg/l. O PISA foi significativamente associado à função renal deficiente (OR 2,44 IC 95% 1.23 – 4.85; P = 0,011). Além disso, as pessoas com maior quartil do PISA apresentaram níveis séricos mais altos de PCR comparados com os demais quartis juntos.

Considerando que níveis elevados de PCR têm sido descritos como preditores de mortalidade em portadores de DRC e que não existem estudos avaliando a relação entre a área de superfície periodontal inflamada (PISA) e os níveis séricos de PCR em portadores de DRC em estágio final da doença, é de suma importância a identificação de fatores que possam influenciar nesses níveis. Portanto o objetivo do presente estudo é estimar a prevalência de periodontite e também avaliar se a PISA está associado a maiores níveis séricos de PCR em pacientes portadores de doença renal crônica sob terapia de hemodiálise na cidade de Santa Maria – RS.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇAS PERIODONTAIS

Periodontite é uma doença infecto-inflamatória crônica cujas principais sequelas clínicas estão a perda do suporte tecidual periodontal, presença de bolsas periodontais e sangramento à sondagem, que ocorrem devido à progressiva perda de inserção clínica (NIC) e perda óssea alveolar (PAPAPANOU et al., 2018). De acordo com o conceito etiopatogênico vigente, esses desfechos clínicos são consequências de uma disbiose entre o biofilme bacteriano e a resposta imunoinflamatória do indivíduo, com a formação e a liberação de mediadores inflamatórios que modificam o metabolismo do tecido conjuntivo e ósseo (KORNMAN., 2008; PAGE, KORNMAN., 1997; YUCEL-LINDBERG, BAGE., 2013). Essa relação pode ser modificada por fatores adquiridos, genéticos e ambientais e está ligada tanto ao início quanto à progressão das doenças periodontais (KORNMAN., 2008; PAGE, KORNMAN., 1997). A periodontite é considerada um problema de saúde pública por apresentar uma elevada prevalência, podendo levar à perda dentária, comprometendo a estética, a função mastigatória e impactando negativamente na qualidade de vida de seus portadores (PAPAPANOU et al., 2018).

A periodontite acomete aproximadamente 50% da população mundial, e cerca de 64% das pessoas com mais de 65 anos (PETERSEN, OGAWA., 2012; EKE et al., 2016). Já a periodontite severa está rankeada atualmente como a sexta doença mais prevalente no mundo, acometendo aproximadamente 10,8% de pessoas entre 15-99 anos (KASSEBAUM et al., 2014). Considerando a condição sócio-econômica desfavorável de boa parte dos cidadãos brasileiros, onde a prevenção e acesso aos serviços odontológicos são insatisfatórios, os problemas bucais se tornam ainda mais prevalentes. Isso pode ser constatado em estudos realizados na população Brasileira, onde na região sul foi evidenciada prevalência de 85% de doença periodontal (perda de inserção $\geq 4\text{mm}$) acometendo 32% dos elementos dentários em boca, em pessoas entre 30-39 anos. Ainda, conforme o último levantamento nacional de saúde bucal (SB Brasil 2010) as periodontites moderadas/graves (pelo menos um sextante com profundidade de sondagem $\geq 4\text{mm}$) tiveram uma prevalência de 15,3% (VETTORE, MARQUES, PERES., 2013), o que comprova a ampla extensão brasileira da periodontite.

2.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS

Em pacientes portadores de periodontite, a presença do biofilme dental acarreta liberação de uma quantidade variada de produtos e subprodutos, como lipopolissacarídeos bacterianos, peptídeos quimiotáticos e proteínas tóxicas que influenciam diretamente a resposta do organismo (SCANNAPIECO., 2004). Como reação imunológica há liberação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e IL-8, prostaglandinas e o TNF- α , as quais parecem mediar as vias locais e sistêmicas de inflamação (BAKER., 2000; KIM, AMAR., 2006; KANTARCI, HASTURK, VAN DYKE., 2015). Dessa forma, é desencadeada uma resposta inflamatória aguda não específica, provocando a síntese sistêmica de proteínas de fase aguda como a PCR (KINANE, PRESHAW, LOOS., 2011). Esse efeito sistêmico da periodontite já foi observado em indivíduos portadores de periodontite os quais apresentam níveis significativamente maiores de PCR quando comparados a sujeitos periodontalmente saudáveis (SLADE et al., 2000; JOSHIPURA et al., 2004).

Evidências epidemiológicas têm demonstrado associações entre periodontite e diferentes patologias sistêmicas, tais como aterosclerose (TONETTI; VAN DYKE., 2013; COWAN et al., 2019), diabetes melitus (ROTTER; NAGAEV; SMITH, 2003; DANDONA; ALJADA; BANDYOPADHYAY, 2004; TAYLOR; PRESHAW; LALLA, 2013), doença pulmonar obstrutiva crônica (WINNING et al., 2019), artrite reumatoide (KAUR; WHITE; BARTOLD., 2013), dentre outras. A resposta do hospedeiro frente ao desafio da carga bacteriana e seus subprodutos juntamente com a secreção dos mediadores inflamatórios e sua liberação sistêmica têm sido a plausibilidade biológica central que sustenta as associações encontradas (SIKKA et al., 2011; HUANG, CHAN, YOUNG., 2013; LEDIC et al., 2013; FANG et al., 2015; IWASAKI et al., 2016; RYDÉN et al., 2016). Neste sentido, a periodontite vem sendo investigada como um fator prognóstico para diversas doenças, dentre elas a doença renal crônica (DCR) (FISHER et al., 2007).

2.3 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC tem elevada prevalência mundial, com dados brasileiros apontando uma prevalência de 552 pacientes por milhão habitantes (ppm) e incidência de 180 ppm (SESSO et al., 2016). Mundialmente, há grande variação, com dados do sistema de registro de doenças renais dos Estados Unidos (USRDS) mostrando uma prevalência de 2160 ppm e incidência anual de 373 ppm (UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. 2018 USRDS ANNUAL DATA REPORT., 2018). Apesar de avanços na terapia dialítica, a mortalidade da população em TRS ainda continua muito elevada sendo de 19% ao ano (SESSO et al., 2016). Múltiplos aspectos influenciam no prognóstico destes pacientes e a busca em sua identificação se faz necessária.

A DRC é estagiada de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) que determina a capacidade de filtração dos néfrons viáveis, podendo ser subdividida em 5 estágios. No estágio I há lesão renal com normalidade ou aumento da TFG (>90 mL/min/1,73m²); no 2 ocorre uma leve diminuição da TFG (60-89 mL/min/1,73m²); no 3, ocorre diminuição moderada da TFG (30-59 mL/min/1,73m²); no 4 a diminuição da TFG é severa (15-29 mL/min/1,73m²); e o estágio 5 é caracterizado por falência renal com uma TFG menor que 15 mL/min/1,73m², havendo a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) ou transplante renal (LEVEY et al., 2011).

Comprometimento nutricional e estado inflamatório sistêmico têm se mostrado frequentes e associados à evolução desfavorável da DRC (AVRAM et al., 2001; YAO et al., 2004; TERRIER et al., 2005; KOVESDY; KALANTAR-ZADEH., 2009; ELEWA et al., 2012; OLIVA et al., 2013), tanto associado a mortalidade por todas as causas quanto particularmente a doenças cardiovasculares, que constituem a principal causa de mortalidade dos portadores de DRC sob terapia renal substitutiva (TRS) (YAO et al., 2004; TERRIER et al., 2005; YEN et al., 2010; ELEWA et al., 2012; OLIVA et al., 2013; ZHANG et al., 2017)

2.4 DOENÇA PERIODONTAL *VERSUS* DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.4.1 Evidências Observacionais

A maior parte das evidências relacionando periodontite e DRC são de caráter observacional. Kshirsagar et al. (2005) analisaram transversalmente a associação

entre periodontite e DRC em uma amostra representativa composta por 5.537 participantes. Quando comparada com portadores de apenas gengivite, a periodontite moderada e grave foi associada a uma TFG inferior a 60 mL / min / 1.73 m². O estudo revelou uma associação significativa entre periodontite e a insuficiência renal após o ajuste para diversas co-variáveis demográficas e médicas.

Outro estudo transversal conduzido por Fisher et al. (2007) com avaliação de 12.947 adultos de uma amostragem representativa da população Norte-Americana (NHANES III) encontrou prevalências de periodontite e DRC de 6,0% e 3,6%, respectivamente, com estimativas de associação mostrando que portadores de periodontite tinham duas vezes mais chances de ter DRC, após ajuste para co-variáveis. Já Grubbs et al. (2011) analisaram a associação entre periodontite e DRC em 6199 adultos Norte Americanos (NHANES). Embora as prevalências de periodontite e DRC tenham sido um pouco maiores (5,3% e 10,6%, respectivamente), portadores de periodontite também apresentaram chance 2 vezes maior de apresentar DRC, após ajuste para diversas co-variáveis.

Mais recentemente, Yoshihara et al. (2017) realizaram um estudo transversal com o objetivo de verificar a associação entre doença periodontal e função renal em mulheres idosas com diferentes genótipos. Uma amostra composta por 332 mulheres japonesas em fase de pós-menopausa foi incluída no estudo, onde a função renal deficiente foi definida como cistatina C sérica > 0,91 mg / l. A doença periodontal foi analisada através do cálculo do PISA. Variáveis selecionadas, incluindo quartis do PISA, índice de massa corporal (IMC), HbA1C e idade em portadores de alelos Arg e não-portadores baseados no receptor beta-3 adrenérgico, ou entre portadores de alelos Ala e não portadores baseados em receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama, foram analisados utilizando análise de regressão logística múltipla. Uma associação significativa foi encontrada entre o nível sérico de cistatina C e PISA (quarto quartil) tanto para Arg (OR 2,52; p = 0,035) como para alelos não portadores de Ala (2,36; p = 0,021). Uma associação significativa entre o nível sérico de cistatina C e o IMC para os alelos Arg (1,18; p = 0,001) e alelo não-portadores (1,12; p = 0,003) foi encontrada. Somado a isso, em indivíduos não portadores de alelos Arg e Ala não portadores, as associações entre IMC e PISA para função renal tornaram-se mais fortes. Esse estudo sugere, portanto, que pode haver uma associação entre a inflamação periodontal e a função renal.

Por outro lado, Fisher et al. (2008) examinaram uma amostra representativa de 4053 adultos norte americanos acima de 40 anos. Após análise ajustada, evidenciou-se que baixas taxas de anticorpos para o *A. Actinomycescomitans*, a nível sérico, se mostraram indicadores de risco para DRC, o que depõe contra a relação positiva entre periodontite e DRC. Na mesma direção, Brotto et al. (2011) recrutaram pacientes da Clínica Periodontal da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (UNESP) em Araraquara, SP, Brasil. Após a realização de cálculo amostral, os pacientes foram divididos em dois grupos (com e sem periodontite, N=30 para cada grupo). Não foi encontrada associação entre indicadores periodontais e DRC, concluindo que a periodontite severa não esteve relacionada a alterações da função renal.

Quando revisadas evidências longitudinais da associação entre periodontite e DRC podemos observar diferentes desfechos avaliados. Iwasaki et al. (2012) em avaliação longitudinal retrospectiva verificaram a influência da periodontite na função renal em 375 idosos japoneses não portadores de DRC. A área de superfície periodontal inflamada (PISA) foi utilizada para estimar a área de tecido periodontal inflamado e, baseados neste método, 2 grupos de quartis foram comparados (quartil mais alto *versus* os outros 3 quartis combinados). Após dois anos de acompanhamento, sujeitos com o maior quartil do PISA aumentaram significativamente incidência cumulativa da redução da função renal (diminuição da taxa de filtração glomerular) comparado ao outro tercil, após ajuste para co-variáveis. Os resultados do estudo validam o PISA como estimador periodontal preditor de piora renal em idosos japoneses.

Já Sharma et al. (2016) acompanharam prospectivamente por 14,3 anos, em média, norte americanos provenientes do NHANES III e portadores de estágio 3-5 de DRC. Dos 13.784 participantes elegíveis para análise, 861 (6%) apresentavam DRC. Quando verificado o efeito aditivo de periodontite + DRC houve um aumento significativo de quase 10% (32% para 41%) na taxa de mortalidade por todas as causas. Este estudo levantou a hipótese de que a periodontite, como uma fonte de inflamação sistêmica crônica, pode contribuir para a mortalidade em pacientes com DRC.

Por outro lado, Ricardo et al. (2015) acompanharam prospectivamente 10.755 participantes adultos do NHANES III, por 14 anos em média, avaliando se havia efeito aditivo entre periodontite (estimada por exames parciais) e DRC nas taxas de

mortalidade (por qualquer causa). Embora a presença de periodontite e DRC tenha sido associada a um risco 2,07 vezes maior de mortalidade, não foram encontradas evidências de efeito aditivo de DP e DRC sobre a mortalidade. Em consonância de achados, Ruospo et al. (2017), em estudo prospectivo com 3338 adultos em estágio final de DRC (apenas em hemodiálise), demonstraram que a periodontite moderada a severa foi associada a menor risco de mortalidade por causas totais (9,1 *versus* 13 por 100 anos-pessoa) e mortalidade cardiovascular (4,3 *versus* 6,9 por 100 anos-pessoa). Estes resultados vão de encontro aos achados que sustentaram a periodontite como fator prognóstico negativo da DRC.

2.4.2 Evidências intervencionistas

Quando revisadas evidências de causalidade reversa, isto é, do efeito da terapia periodontal em melhoras da função renal, a relação entre periodontite e DRC também se mostra controversa. Graziani et al. (2010) conduziram uma série de casos para determinar o efeito do tratamento periodontal (TP) na função renal. Vinte indivíduos portadores de periodontite crônica generalizada e DRC foram submetidos a tratamento periodontal não-cirúrgico. A curto prazo, o TP produziu uma reação inflamatória significativa, com marcadores inflamatórios normalizados após 30 dias. A função renal, medida pela cistatina C mostrou melhora, enquanto não houve modificação da TFG estimada pela creatinina.

Por meio de um ensaio clínico controlado, não randomizado, Artese et al. (2010) compararam a resposta à terapia periodontal em portadores de DRC (estágio de pré-diálise). A amostra foi dividida em dois grupos, grupo 1 (N=21) com DRC (TFG entre 89 e 15 ml / min) e grupo 2 (N=19) sem DRC (TFG > 90 ml / min), ambos com periodontite crônica. Os dois grupos receberam terapia periodontal não cirúrgica e responderam da mesma forma ao tratamento periodontal, o qual provocou um efeito positivo significativo na melhora da TFG (grupo 1, $p = 0,04$; grupo 2, $p = 0,002$) que foi estimada pela creatinina sérica Cockcroft-Gault. Este estudo demonstra que pacientes em pré-diálise apresentam boa resposta ao TP não cirúrgico, semelhante à pacientes sem histórico de DRC.

Vilela et al. (2011) realizaram um ensaio clínico controlado, não randomizado, para determinar o impacto do tratamento periodontal nos níveis séricos de

prohepcidina (prohormona da hepcidina) e nos marcadores de inflamação sistêmica em portadores de DP e DRC em estágio pré-dialítico. A amostra foi dividida em dois grupos, um com portadores de DRC nos estágios 3 a 5 (grupo I, N=36) e o outro sem doença sistêmica (grupo II, N=20), sendo ambos com periodontite crônica. Os níveis sistêmicos de interleucina-6, pro-hepcidina e proteína C reativa reduziram significativamente 3 meses após o tratamento em ambos os grupos.

Em um ensaio clínico randomizado Wehmeyer et al. (2013) compararam o efeito do tratamento periodontal sobre os níveis de albumina sérica e interleucina-6 em pacientes sob diálise ambulatorial. A amostra foi randomizada em um grupo de tratamento (N=26) e um grupo controle que recebeu tratamento após seis meses (N=27). Não houveram diferenças significativas entre grupos para albumina sérica ou interleucina 6 de alta sensibilidade, quando ajustado para índice de massa corporal, estado diabético e índice de placa. Cabe ressaltar que quanto aos desfechos periodontais, após três meses do término da terapia periodontal foram observadas melhoras significativas na média de profundidade de sondagem (PS), percentual de sítios com PS ≥ 4 mm e extensão do índice gengival GI ≥ 1 para o grupo de tratamento periodontal. Entretanto, aos 6 meses não havia mais diferença entre os grupos, exceto para a extensão de PS ≥ 4 mm.

Lee et al. (2014) compararam o efeito da terapia periodontal cirúrgica na diminuição do risco de doença renal terminal. Duas coortes retrospectivas de adultos portadores de periodontite foram acompanhadas entre 1997 a 2009. Uma foi submetida a tratamento cirúrgico e a outra não, totalizando 35.496 que receberam cirurgia de curetagem subgengival e/ou cirurgia de retalho periodontal e os outros 141.824 participantes que não foram submetidos a tratamento periodontal. A incidência de doença renal terminal se mostrou menor na coorte de tratamento, quando comparada a coorte sem tratamento.

2.4.3 Revisões Sistemáticas

Wahid et al. (2013) revisaram sistematicamente a literatura em busca de evidências associando periodontite e DRC. Dos 35 estudos incluídos, a maioria apresentou delineamento transversal e sete foram ensaios clínicos, os quais verificaram o efeito da terapia periodontal sobre níveis séricos de marcadores

inflamatórios sistêmicos em sujeitos com DRC. Em resumo, a reunião das evidências publicadas até então apontaram que portadores de DRC têm maior prevalência de periodontite e que o tratamento periodontal não-cirúrgico parece reduzir a carga inflamatória sistêmica em pacientes com DRC.

Chambrone et al. (2013) avaliaram a associação entre periodontite e DRC e o efeito do tratamento periodontal sobre a taxa de filtração glomerular (TFG). Foram incluídos quatro estudos transversais, um retrospectivo e três de intervenção. Quatro estudos observacionais relataram alguma associação entre periodontite e DRC e os de intervenção encontraram impacto positivo pós tratamento periodontal, de pequena magnitude. Em resumo, as evidências revisadas apoiaram essa associação, bem como um resultado positivo da terapia periodontal sobre a TFG. Entretanto, a falta de uma descrição dos estágios de DRC em alguns estudos dificultou a avaliação da validade externa dos achados.

Em outra revisão sistemática, Ruospo et al. (2014) verificaram estudos observacionais que tivessem explorado a prevalência de doenças bucais e sua associação com mortalidade em adultos com DRC. Foram elegíveis 84 estudos, em 125 populações, que totalizavam 11340 adultos. Apesar da alta heterogeneidade, a síntese dos estudos apontou que a periodontite se mostrou significativamente maior no estágio de diálise, quando comparado a DRC menos graves.

Zhang et al. (2017) compilaram 8 estudos de coorte com objetivo de avaliar associação entre periodontite e mortalidade em portadores de DRC. Os autores sugeriram uma associação entre periodontite e um risco aumentado de morte por todas as causas em portadores de DRC. No entanto, nenhuma evidência que relaciona periodontite com risco elevado de morte cardiovascular.

Em um estudo mais recente, Zhao et al. (2018) avaliaram sistematicamente a literatura com o objetivo de revisar as evidências direcionais e não-direcionais atuais sobre as associações entre DP e DRC. 47 artigos foram incluídos, entre eles estudos de coorte, caso-controle e transversais, nenhum deles focou a associação direcional da DRC (como exposição) com a periodontite (desfecho). Em resumo, existem evidências substanciais sobre a relação não-direcional (da periodontite com DRC), enquanto que evidências sobre a relação direcional são limitadas.

Deschamps-Lenhardt et al. (2019) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a associação entre periodontite e doença renal crônica e explorar a influência da terapia periodontal em pacientes com DRC. Uma associação

entre DRC e periodontite e quando considerada periodontite grave a força desta associação foi aumentada (OR = 2,39 (1,70-3,36). Mesmo após ajuste para os principais fatores de risco para DRC essa associação se mostrou significativa (OR = 2,26 para DP grave (1,69-3,01).

2.5. DOENÇA PERIODONTAL *VERUS* PROTEÍNA C REATIVA

2.5.1 Evidências observacionais

Slade et al. (2003) avaliaram associação entre doença periodontal e níveis de PCR em uma amostra representativa de adultos Norte Americanos. Foram realizados exames no período de janeiro de 1996 e dezembro de 1998 em 5552 indivíduos. A doença periodontal foi quantificada como a porcentagem de sítios com PS \geq 4 mm. Pessoas com profundidades de bolsas mais extensas ($>$ 30 % dos sítios com PS \geq 4mm) tiveram uma média de PCR de 7,6 (0,6) mg / L, aproximadamente um terço maior do que os pacientes com bolsas periodontais menos extensas (5,7 [0,1] mg / l).

Por meio de um delineamento transversal em amostra de conveniência Franek et al. (2006) avaliaram a relação entre inflamação periodontal e processos ateroscleróticos em portadores de DRC em TRS. 44 pacientes foram avaliados, dos quais 17 eram portadores de periodontite severa e 27 eram saudáveis ou portadores de periodontite moderada. Foram avaliadas concentrações séricas de PCR, TNF-alfa e IL-6. Os resultados mostraram que sujeitos com periodontite severa apresentaram níveis maiores de PCR que indivíduos sem periodontite (13,2 \pm 11,4 vs. 10,4 \pm 14,4; P $<$ 0,05).

Torrunguang et al. (2019) realizaram um estudo transversal para verificar as associações entre periodontite e biomarcadores cardíacos séricos, entre eles a PCR. 799 indivíduos foram avaliados e classificados como portadores de doença periodontal ausente ou leve, moderada ou severa. Entre os resultados, os autores mostraram pacientes com maiores médias de PS e NIC tiveram mais chance de ter PCR $>$ 3mg / L (OR: 1,5 [1,1-2,1] e 1,3 [1,0-1,5]).

Ioannidou et al. (2011) realizaram um estudo transversal com uma amostra representativa tiveram como objetivo testar a hipótese da infecção periodontal poder aumentar o status inflamatório sistêmico, medido pela PCR, em portadores de DRC em estágios mais leves da doença, indivíduos em estágio final de doença renal crônica

forma excluídos do estudo. Um ponto de corte de 30% dos sítios com PS \geq 5mm e NIC \geq 4 mm foi utilizado para definir periodontite generalizada. De 2303 indivíduos retirados do Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição 1988-1994 (NHANES III) para compor a amostra, 427 (12,3%) foram classificados como portadores de periodontite, desses 41,8 % tinham níveis séricos de PCR maiores que 0,3 mg/dl em comparação com 27,1 % dos indivíduos sem periodontite e 53,1 % dos edêntulos. Quando a extensão da periodontite foi usada como uma das variáveis independentes, o modelo mostrou uma forte e independente associação entre a extensão da periodontite e PCR.

Em estudo caso-controle, Gupta et al. (2017) compararam os níveis de PCR em sujeitos com e sem periodontite. Um total de 62 indivíduos foram incluídos, sendo 31 casos (com periodontite) e 31 controles (sem periodontite). Os resultados mostraram que portadores de periodontite apresentaram níveis significativamente maiores de PCR (5.8595 mg/L), quando comparados aos seus controles (1.1214 mg/L).

2.5.2 Evidências intervencionistas

Em um ensaio clínico controlado, não randomizado, Yazdi et al. (2013) avaliaram o impacto da terapia periodontal sobre os níveis séricos de PCR em sujeitos com DRC em TRS. 77 participantes foram classificados quanto a presença e o grau de periodontite e submetidos a um tratamento não cirúrgico. Os autores observaram uma redução significativa nos níveis de PCR 8 semanas após a terapia periodontal ($P < 0,001$), independentemente da gravidade da periodontite.

Fang et al. (2015) conduziram um ensaio clínico randomizado com acompanhamento de 6 meses para avaliar o efeito da terapia periodontal no status inflamatório sistêmico de portadores de DRC sob TRS. O grupo que recebeu intervenção (N=48) apresentou reduções significativamente maiores de PCR que o sem intervenção (N=49) aos 3 e 6 meses após a terapia periodontal não cirúrgica. Foram também encontradas reduções significativas na IL-6, ferritina, albumina, creatinina, transferrina e nitrogênio uréico no soro do grupo intervenção. Concluiu-se, portanto, que a terapia periodontal diminui o status inflamatório sistêmico em pacientes com DRC sob TRS.

Guo e Lin. (2017) realizaram um ensaio clínico randomizado para avaliar os efeitos do tratamento periodontal sobre fatores inflamatórios sistêmicos como PCR, IL-6 e TNF- α em portadores de DRC. Cinquenta e três portadores de DRC foram divididos aleatoriamente entre dois grupos (A e B) e 30 sujeitos sistemicamente saudáveis constituíram um terceiro grupo (C). O grupo A e C receberam tratamento periodontal não cirúrgico e instrução de higiene oral, enquanto o B recebeu somente instrução de higiene. Os indivíduos foram avaliados antes e 6 meses após a intervenção. Após o tratamento, os níveis de PCR de todos os grupos, em especial do Grupo A, diminuíram significativamente ($p < 0,05$). Os níveis séricos de IL-6 e TNF- α dos Grupos A e C diminuíram significativamente ($p < 0,05$), mas os do Grupo B não se alteraram evidentemente. Portadores de DRC quando submetidos a tratamento periodontal mostraram diminuições nos níveis séricos de PCR, IL-6 e TNF- α .

Paraskevas et al. (2008) em uma revisão sistemática explorou a associação entre PCR elevada e periodontite juntamente com o efeito da terapia periodontal nos níveis de PCR em pacientes sistemicamente saudáveis. 18 artigos foram incluídos no estudo, sendo que a maioria mostrou níveis significativamente maiores de PCR em portadores de periodontite que nos seus controles. Uma meta-análise de 10 estudos transversais mostrou que a diferença média ponderada de PCR entre portadores de periodontite e controles foi de 1,56 mg/l ($p < 0,00001$). Evidências de 6 estudos de intervenção mostraram níveis mais baixos de PCR após terapia periodontal. Estudos elegíveis para meta-análise mostraram uma diferença média ponderada de redução de 0,50 mg/l (IC 95% 0,08-0,93) após a terapia periodontal. Em resumo existem fortes evidências transversais suportando que a PCR é elevada na periodontite, comparando aos controles. Já a terapia periodontal parece reduzir significativamente os níveis de PCR, porém em pequena magnitude.

2.6. ÁREA DE SUPERFÍCIE PERIODONTAL INFLAMADA (PISA) E SUA RELAÇÃO COM PROTEÍNA C REATIVA.

A relação entre a quantidade de tecido periodontal inflamado calculado através do PISA vem sendo recentemente estudada, mas existem poucas evidências verificando a associação entre PISA e PCR. Em indivíduos sistemicamente saudáveis Temelli et al. (2018) realizaram um estudo transversal em amostragem de

conveniência para testar a hipótese de que a área de superfície periodontal inflamada (PISA) está correlacionada com maiores níveis séricos de reagentes de fase aguda e de citocinas pró-inflamatórias (interleucinas IL-1, IL-6, IL-10, fator de necrose tumoral TNF- α , soro amiloide A SAA, pentraxina PTX, proteína C reativa de alta sensibilidade PCRus) em pacientes com doença arterial coronariana. Quatro grupos foram comparados: Grupos 1 e 2 [G1 com periodontite (N=20)]; G2 sem periodontite (N=20)], ambos com doença arterial coronariana e grupos 3 e 4 [G3 com periodontite (N=21); G4 sem periodontite (N=16)], ambos sem doença arterial. Nos grupos sem doença coronariana, o PISA mostrou correlações positivas com soro amilóide A (SAA), pentraxina (PTX) ($P < 0,05$). Entretanto, nos grupos com doença coronariana (Grupos 1 e 2), a DP apresentou correlação negativa significativa com o nível sérico de IL-10 ($p < 0,05$).

Em estudo de caso controle Leira; Bianco. (2018) verificaram se os níveis séricos do peptídeo natriurético N-terminal-pró- natriurético (NT-proBNP), o qual é expresso durante a inflamação e considerado um biomarcador de doença cardiovascular (DCV), estão aumentados na em portadores de periododontite e se isso se relaciona com a gravidade da doença. Após avaliarem 80 participantes acientes, 40 casos com periodontite e 40 controles sem periodontite, os autores relataram níveis séricos de NT-proBNP significativamente maiores em sujeitos com periodontite (87,9 pg / mL vs 29,9 pg / mL, $P < 0,0001$), além de aumentarem à medida que a doença periodontal ficou mais grave. PISA foi associado com concentrações elevadas de NT-proBNP no soro ($P < 0,0001$). Concentrações séricas de PCR foram significativamente mais elevadas no grupo periodontal em comparação comparadas aos sem periodontite (4,5 mg / L vs 1,0 mg / L, $P = 0,002$).

Susanto et al. (2012) objetivaram verificar se a gravidade da periodontite estimada pela da área de superfície periodontal inflamada (PISA) e a PCR predizem os níveis de HbA1c em um grupo de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 na Indonésia. O PISA de 101 portadores de DM2 e 132 indonésios controles sem Diabetes foi calculado. Os modelos de regressão mostraram que o PISA e a PCR predizem os níveis de HbA1c nos sujeitos sem Diabetes, após ajuste para idade, sexo e o tabagismo. Porém, o modelo não se mostrou explicativo para níveis de HbA1c nos diabéticos.

Em pacientes portadores de doença renal crônica essas evidências são ainda mais escassas. Um estudo transversal conduzido por Yoshihara et al. (2016) avaliou

a associação entre DRC e condição periodontal utilizando a área de superfície periodontal inflamada (PISA). Foi realizado exame periodontal parcial (mesial e distal) e medições dos níveis séricos de PCRus, osteocalcina e cistatina C em 332 mulheres em fase pós-menopausa. O desfecho considerado foi função renal deficiente definida como cistatina C sérica > 0,91 mg/l. O PISA foi significativamente associado à função renal deficiente (OR 2,44 IC 95% 1.23 – 4.85; P = 0,011). Além disso, as pessoas com maior quartil do PISA apresentaram níveis séricos mais altos de PCR comparados com os demais quartis juntos.

3 ARTIGO – ASSOCIATION BETWEEN THE PERIODONTAL INFLAMED SURFACE AREA AND C REACTIVE PROTEIN IN THE SERUM OF PATIENTS UNDER HEMODIALYSIS THERAPY

Este artigo será submetido ao periódico Journal of Clinical Periodontology, Wiley, ISSN: 1600-051X, Fator de impacto = 4.046; Qualis A1. As normas para publicação estão descritas no Anexo E.

Association between the periodontal inflamed surface area and c reactive protein in the serum of patients under hemodialysis therapy

Caroline Schöffner¹, Samantha Simoni Santi¹, Leandro Machado Oliveira¹, Raquel Pippi Antoniazzi¹, Fabrício Batistin Zanatta¹

¹Post-Graduation in Dentistry Sciences Program, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

Corresponding Author:

Caroline Schöffner

Venâncio Aires 1434/1001, Zip Code 97010-002, Santa Maria, RS, Brazil.

Telephone number: +55 (55) 999346017

Email: schoffercaroline@gmail.com

Running Title: Periodontal disease and hemodialysis

Keywords: cross-sectional study, periodontal disease, periodontitis, hemodialysis, chronic kidney disease

Conflict of Interest and Source of Funding:

This study was funded by the researchers themselves. All authors declare no conflict of interest related to this study.

Abstract

Aim: to evaluate the periodontal status of patients with chronic kidney disease on hemodialysis and to verify the association of inflamed periodontal surface area (PISA) with C-reactive protein levels.

METHODS: A cross-sectional study with 176 patients on regular hemodialysis was interviewed and submitted to a complete periodontal examination. Index of visible plaque (VPI), gingival bleeding index (GBI), dental calculus (DC), probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), bleeding probing (BOP) were evaluated. Periodontal parameters were used to obtain PISA. Serum levels of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were collected. Logistic regression was used to model the association between PISA and hsCRP.

Results: The prevalence of periodontal disease was 98.9%; in its more advanced stages (III and IV), this prevalence was 26.1% and 52.8%. Our results show a statistically significant association between PISA and hsCRP (OR = 2.99; 95% CI = 1.11 - 8.0).

Conclusion: Greater areas of inflamed periodontal surface are associated with higher hsCRP levels.

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: Evidence suggests that inflammation due to periodontitis may affect levels of systemic inflammatory markers, contributing to increased mortality in patients with chronic kidney disease.

Principal findings: Evidence supports that periodontal inflamed surface area impacts PCR levels.

Practical implications: Periodontitis is a disease with high prevalence that can lead to the development of a systemic inflammation and elevated levels of CRP can lead to an increase in the mortality rate, so it is extremely important to determine the magnitude of this relationship.

Introduction

Periodontal disease is a common, chronic inflammatory condition of the tissues surrounding the teeth resulted from an imbalance among dental biofilm and the host inflammatory/immune responses (Papapanou et al, 2018). The prevalence of mildest forms of periodontitis in adults is about 45–50% rising to over 60% in people over 65 years of age (Eke et al, 2016). Severe periodontitis is estimated to affect 11.2% of the global adult population (Kassebaum et al, 2014) and is a major cause of tooth loss, nutritional compromise, altered speech, low self-esteem and a poorer overall quality of life (Al-Harhi, Cullinan, Leichter, & Thomason, 2013; Buset et al, 2016).

Over the past 2 decades there has been an ever-increasing body of evidence investigating about the possibility that periodontitis influences the progression of a variety of systemic diseases including Chronic kidney disease (CKD) (Scannapieco and Cantos, 2016). CKD is a public health problem characterized by a progressive and irreversible decrease in renal function (Levey et al, 2003). It is subdivided into 5 stages, according to the glomerular filtration rate (GFR). GFR less than 15 ml/min/m² for more than 3 months is classified in end-stage (V stage) of the chronic renal disease (ESRD), where hemodialysis therapy and / or renal transplantation is required for the maintenance of life (National Kidney Foundation, 2002).

Different forms of inflammatory processes have been suggested as potential stimulators of renal inflammatory response, triggering CKD (Stenvinkel, 2006; Kshirsagar et al, 2007; Fisher et al, 2008; Levey et al, 2011). Periodontitis has been speculated as a non-traditional risk factor for the development of CKD, which can contribute to damage the renal endothelium mediate through dysregulation of cytokine networks (Fisher et al, 2007; 2008). Recent summarized data from a systematic review reported an association between periodontitis and CKD with a odds-ratio of 3.54 (95% confidence interval 2.17 – 5.77) (Zhao et al, 2018). In addition, severe forms of periodontitis when present as a comorbidity in patients with CKD, it is associated with a 41% increase in 10-year all-cause mortality rates and a 22% elevation in 10-year cardiovascular mortality rates (versus increases of 36% and 16% in patients with CKD without periodontitis) (Sharma et al, 2016).

High levels of CRP are predictors of mortality in CKD patients (Ma & Zhao, 2017). There are a wide conditions and comorbidities that may elevated CRP levels in ESRD patients such as those related to hemodialysis, such as membrane

bioincompatibility, dialysate back-flow (Cobo et al, 2016), overload fluid (Reyes-Bahamonde et al, 2013) and endotoxemia (Carrero & Stenvinkel, 2010; Szeto et al, 2008) and those independent of hemodialysis as comorbidities as Diabetes, atherosclerosis and infections intercurrent clinical events (heart failure, exacerbation of pulmonary diseases) (Korevaar et al, 2004; Carrero et al, 2008). Evidence suggests that patients with periodontitis may present elevated levels of C-reactive protein (CRP), characterizing a mild acute systemic inflammatory response (Paraskevas, Huizinga, & Loos, 2008). However, according to our knowledge, no previous study assessed the association between periodontitis exposure and CRP levels in end-stage renal disease (ESRD) patients.

Therefore, our study tested the hypothesis whether higher periodontal inflamed surface area is associated with higher levels of hsCRP in ESRD patients.

Materials and methods

Study Design, Setting, Sample Size and Participants

From January to August 2018, 176 ESRD patients from 2 units of treatment, Caridade Hospital and Casa de Saúde Hospital, were recruited for this cross-sectional study. All ESRD patients had been undergoing on average 4 h of hemodialysis 3 times/week. Both hospitals are located in Santa Maria, a city located in the south of Brazil. Santa Maria has about 280 thousand inhabitants and the city is a regional center of dialysis receiving CKD patients from the 32 smaller around cities. Both units of renal treatment are covered by the federal government through the Single Health System (SUS). The study was previously approved by the Ethics Committee in Research of Federal University of Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil (CAAE: 79635917.9.0000.5346).

We estimated a minimum the sample size based on hsCRP, which represented the systemic inflammation of ESRD patients. We assumed two-sided hypothesis testing with 5% type I error and 80% statistical power to detect the differences between the exposed and non-exposed groups. We estimated a mean difference of 1.0 mg/l in hsCRP levels between groups with standard deviation (SD) of 1.5 mg/l (Fang et al, 2015). For a two-sided test, 42 subjects were needed in each group. The sample size was calculated through Open Epi, a free statistical web software (<https://www.openepi.com/>). Even so, all eligible ESRD in the two units were

evaluated for eligibility criteria. Eligible criteria were considered age higher than 18 years old, without some type of neoplasia and presenting at least 5 teeth in the mouth. All eligible patient was informed about the objectives of the study and was invited to participate. All participants signed a written informed consent form.

Clinical examination

Four calibrated examiners (CS, DS, LMO, SSS) performed the clinical exams on a reclining chair in the hemodialysis units with the aid of artificial light. A complete periodontal examination was performed on all teeth, excluding third molars, using a UNC-15 probe (Neumar®, São Paulo, Brazil). Six sites were evaluated per tooth (mesiobuccal, midbuccal, distobuccal, distolingual, midlingual and mesiolingual). Probing depth (PPD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), visible plaque index (VPI) (Ainamo, Bay, 1975), marginal bleeding index (MBI) (Ainamo, Bay, 1975) and supragingival dental calculus (DC) (presence/absence) were determined. Sociodemographic, medical and behavioral data were also collected by the same examiners in a face to face interview.

Periodontitis exposure

The periodontal condition was also analyzed according to the periodontal inflamed surface area (PISA) (Nesse et al, 2008). This is a quantitative measure of clinical periodontal inflammation that accesses the severity of periodontal disease through the superficial area of the epithelium of the pockets in square millimeters. The relationship between the surface area (mm²) and the linear distance (mm) considering CAL, BOP and gingival recession (GR) was modeled according to polynomial equations reported by Hujoel (2001). Thus, by quantifying the area of inflamed periodontal tissue, one can estimate the inflammatory burden of periodontal disease. By means of a formula proposed by Nesse et al. (2008), the CAL and GR variables (obtained by the subtraction of CAL and PD) were used to obtain the attachment loss surface area (ALSA) and the recession surface area (RSA), respectively. From this subtraction (ALSA-RSA) the periodontal epithelial surface area (PESA) was obtained. The multiplication of PESA by the proportion of sites with bleeding to the probe ("X / 6", where "X" is the number of bleeding sites) will result in individual PISA per tooth. After determining the PISA value of each tooth, the sum of the PISA values of each

tooth resulted in a total PISA value for that individual. The PISA values were dichotomized in percentiles ($\leq 85^\circ$ / $> 85^\circ$).

A classification were used to determine the prevalence of periodontal disease: Stage I (initial periodontitis) when there is an interproximal CAL of 1-2mm or PD ≤ 4 mm; Stage II (moderate periodontitis) when there is an interproximal CAL 3-4 mm or PD ≤ 5 mm; Stage III (severe periodontitis with potential for additional tooth loss) when there is an interproximal CAL ≥ 5 mm or PD ≥ 6 mm; Stage IV (advanced periodontitis with extensive tooth loss) when there is an interproximal CAL ≥ 5 mm associated with bite collapse (Papapanou et al, 2018).

Biochemical markers

Blood samples were drawn from the arterial end of the vascular access according to WHO guidelines on blood design (WHO, 2010). All blood samples were collected at the same month of clinical exam. After samples were centrifuged at 4500 rotations per minute (rpm) for 5 minutes. The tests performed and their laboratory methods used were: Serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (immunoturbidimetric, Miura 500, Kovalent). Absolute lymphocyte counts (ALC), absolute neutrophil counts (ANC) and Absolute platelet count were obtained from the haemogram (KX-21N), serum albumin (Alb) (Colorimetry, Integra 400 Plus ROCHE). Total cholesterol and ferritin was also collected. All the exams were carried out in the laboratory of Clinical Analyzes Santa Maria (Santa Maria, Brazil). The sensitivity of the method for hsCRP is 0.001mg / L. The lymphocyte neutrophil and lymphocyte platelet ratio was obtained by dividing the total number of neutrophils and platelets by the number of lymphocytes.

Training and calibration

The weighted kappa test was used (± 1 mm) to measure reproducibility. The intra-examiner reproducibility was performed by means of repeated examinations in 10 subjects, with 1 hour intervals (K values range: 0.83-0.96). An experienced examiner (A.P.G) was used as the standard during an inter-examiners calibration. The gold standard examined 20 patients and each of the four examiners evaluated two quadrants of the same patient, totaling a minimum of 1000 sites (K: 0.83-0.98).

Data analysis

For analytical purposes the primary outcome was dichotomized according to the median (hsCRP values $\leq 5 / > 5$ mg/L) and PISA according to 85^o percentile ($\leq 490.56 / > 490.56$ mm²). The other variables were categorized as follows: smoking exposure: according to the number of cigarette packets consumed in the life (packyears), which was calculated individually by multiplying the number of cigarettes consumed per day by the smoking years, divided by 20 (never smokers/ 0 packyears), mild smokers/ < 20 packyears and heavy smokers/ > 20 packyears) (Susin et al, 2004); socioeconomic level: adapted cutoffs that assesses the quantity of material goods and the level of education (low $/ \leq 20$ points, medium/21-26 points and high/ ≥ 27 points) (ABEP 2013); Body mass index (BMI) (normal weight < 25 , overweight/25-30 and obese ≥ 30 kg/m²) (WHO, 1995), access type: fistula or catheter. The selected cutoff points for total cholesterol, albumin, neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio were 200 (mg/dL) (NCEP, 2001), 4 (g/dL) (Szom et al, 2010), 2.5 and 130 respectively; use of antibiotic ($\leq 3 / > 3$ months); Diabetes (No / Yes).

Binary logistic regression model with robust variance estimator were used to assess the association between periodontal and others independent variables and hsCRP values. All variables with statistical significance of $P < 0.20$ in the univariate analysis were included together in the final model, using a 95% confidence interval (CI). Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) were reported. P-values were calculated using Wald tests with parametrization using ratios. No interactions were found during model fitting. The alpha level was set at 5%. The SPSS software, version 23.0, was used to analyse the data (Statistical Package for the Social Sciences, PASW, Chicago, IL, USA).

Results

A sample flowchart is described in Figure 1. A total of 301 ESRD patients were undergoing treatment in the two units of renal treatment. Of these, 78 were not eligible for our study. Of the 227 eligible patients, 47 refused to participate in the survey, resulting in a non-response rate of 20.7%. According to Table 1, no significant differences were observed between respondents and non-responders regarding age, gender, number of teeth, ferritin, total cholesterol, albumin, NL and PL ratios.

Demographic, behavioral and laboratorial variables are described in table 2. Most of the participants are in the age range between 35-74 years, with a similar

distribution between men and women. About 33.3% of the participants are diabetic and approximately half of them belong to the low socioeconomic stratum and reported to be smokers or ex-smokers. The mean of hsCRP was 6.75 (SD 6.03) mg/L, tending to increase at older ages.

Regarding the periodontal condition, the mean percentage of sites / mouth with PPD \geq 4mm, \geq 5mm and \geq 6mm was 8.02 (SD 10.98), 3.64 (SD 6.63) and 0.81 (SD 2.15), respectively. Regarding the CAL values, the average percentage of sites / mouth with CAL \geq 3mm, \geq 4mm and \geq 5mm were 53.94 (SD 34.51), 36.79 (SD 32.58) and 25.40 (SD 28.71), respectively. The mean PISA was 217.15 (SD 271.50). The overall prevalence of periodontitis was estimated according to new classificatory system, the overall prevalence of periodontitis was 98.9%, with 26.1% and 52.8% of the participants presenting stages III and IV, respectively (Table 3).

In the logistic regression analysis PISA was significantly associated with hsCRP, both in the crude and in the adjusted analysis. Patients with PISA $>$ 490mm² presented 2.99 times more chance of having an hsRCP above 5mg/l after adjusting for other predictors (OR= 2.99; 95% CI: 1.11 to 8.00). In addition, total cholesterol and neutrophil/lymphocyte ratio were also significantly associated with hsCRP in the adjusted analysis (OR= 2.20; 95% CI: 1.02 to 3.83; OR= 1.96; 95% CI: 1.00 to 3.83, respectively) (Table 4).

Discussion

Our results confirmed hypothesis that higher periodontal inflamed surface area was associated with higher levels of hsCRP in ESRD patients, even after adjusting for covariates. Even more, our results show that the occurrence of periodontitis was high, even in severe forms, despite the smaller extent of the disease in the mouth.

As far as we know, this is the first study to evaluate the influence of inflamed periodontal surface area on hsCRP levels in patients with end stage renal disease hemodialysis therapy. Only one study evaluating the influence of the amount of inflamed periodontal tissue expressed by PISA on the levels of cystatin C (marker of renal function) in postmenopausal women with impaired renal function. As secondary analyzes, the authors found a significant relationship between the last PISA quartile and hsCRP (Yoshihara et al, 2016). Our findings corroborate with existing evidence that periodontal disease influences CRP levels in other populations (Nadeem et al,

2009). The small extent of periodontal disease in our sample may explain the association with only higher PISA and elevated levels of hsCRP. Increased values of hsCRP are associated with an increased risk mortality in patients with CKD (Ma & Zhao 2017) this underscores the importance of better verifying this association between the amount of inflamed periodontal tissue and the levels of hsCRP, so this should be better explored clinical studies.

The occurrence of PD was high despite the smaller extent of the disease, but was not associated with hsPCR levels. Fisher et al. (2007) found a prevalence of periodontitis of just over 11% in CKD patients in milder stages of the disease, who were almost 4 times more likely to present periodontal disease when compared to individuals without CKD. When we analyzed evidence that included individuals on hemodialysis, the prevalence of periodontal disease increased to more than 60% for severe and moderate periodontitis (Iwasaki et al, 2016).

The total cholesterol and neutrophil/lymphocyte ratio were associated with hsCRP in the present study. Some evidence suggests that high CRP values appear to be associated with risk factors for cardiovascular disease in renal patients, such as systolic blood pressure, cholesterol and triglycerides, which were higher in the groups with higher CRP levels (Menon et al, 2003). The neutrophil / lymphocyte ratio has been shown to correlate with hsCRP levels, has been suggested as an alternative to evaluate systemic inflammation because the blood count is part of routine screening in patients undergoing renal replacement therapy and is useful to predict increased HRP values (Malhotra et al, 2015), causing no additional costs. Our findings corroborate with the existing literature, demonstrating an association between the neutrophil / lymphocyte ratio and increased levels of hsCRP.

The type of vascular access has been associated with CRP levels, individuals with catheters show higher CRP values when compared to individuals with fistulas (Dukkipati et al, 2014). Our study found no associations as to the type of access and levels of hsCRP probably because our sample had few patients with catheter-type access.

Our study presents some limitations. Cross-sectional studies can not infer causality between variables. In spite of this, our results may be generalized to populations with end stage hemodialysis kidney disease, because our study was based on full mouth measurements at six sites per tooth and in a standardized way. In addition, we can assist in the planning of public policies aimed at this population,

directing attention to buccal health, especially in cases of periodontal disease affecting a larger inflamed periodontal surface area expressed by PISA. Intervention studies verified the impact of periodontal treatment on markers of renal function and levels of systemic inflammatory markers. Fang et al. (2015) conducted a randomized clinical trial to evaluate the effect of non-surgical periodontal therapy on the clinical parameters and systemic status of patients with end-stage renal disease and found significant reductions in hsCRP levels after periodontal therapy. Other clinical studies corroborate these findings (Yazdi et al, 2013; Guo & Lin, 2017) suggesting that periodontal treatment may improve the systemic inflammatory state.

The relationship between the quantification of inflamed periodontal surface area and hsCRP levels is still not well established in the literature, further clinical studies with good methodological quality should be performed to elucidate this relationship. In conclusion, our study shows that patients with greater inflamed periodontal surface area have an increase in hsCRP levels.

References

- ABEP 2013. (2013). Brazilian Association of Research Companies - Criterio de classificaçao economica Brasil (CCEB) (<http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=835>).
- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25(4), 229–235. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1058834>
- Al-Harathi, L. S., Cullinan, M. P., Leichter, J. W., & Thomson, W. M. (2013). The impact of periodontitis on oral health-related quality of life: A review of the evidence from observational studies. *Australian Dental Journal*, 58(3), 274–277. <https://doi.org/10.1111/adj.12076>
- Buset, S. L., Walter, C., Friedmann, A., Weiger, R., Borgnakke, W. S., & Zitzmann, N. U. (2016). Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(4), 333–344. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12517>
- Carrero JJ, S. P. (2010). Inflammation in end-stage renal disease— what have we learned in 10 years? *Semin Dial*, 23(5), 498–509.
- Cobo, G; Gallar, P; Gama-Axelsson, T; Di Gioia, C; Qureshi, AR; Camacho, R. (2015). Clinical determinants of reduced physical activity in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Journal of Nephrology*, 28(4), 503–510.
- Dukkipati, R., Molnar, M. Z., Park, J., Jing, J., Kovesdy, C. P., Kajani, R., & Kalantar-Zadeh, K. (2014). Association of vascular access type with inflammatory marker levels in maintenance hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis*, 27(4), 415–423. <https://doi.org/10.1111/sdi.12146>
- Eke, Paul I.; Page, Roy C; Liang Wei, Gina Thornton-Evans, and R. J. G. (2012). Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 83(12), 1449–1454. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.130543>
- Eke, P. I., Wei, L., Thornton-Evans, G. O., Borrell, L. N., Borgnakke, W. S., Dye, B., & Genco, R. J. (2016). Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012. *Journal of Periodontology*, 87(10), 1174–1185. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160013>
- Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive Summary of the Third Report (NCEP) -Adult Treatment Panel III. *Journal of American Medical Association*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Fang, F., Wu, B., Qu, Q., Gao, J., Yan, W., Huang, X., ... Liu, Y. (2015). The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: A 6-month randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(6), 537–546. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12411>
- Fisher, M. A., Taylor, G. W., Papapanou, P. N., Rahman, M., & Debanne, S. M. (2008). Clinical and Serologic Markers of Periodontal Infection and Chronic Kidney

- Disease. *J Periodontol*, 79(9), 1670–1678.
<https://doi.org/10.1902/jop.2008.070569>
- Fisher, M. A., Taylor, G. W., Shelton, B. J., Jamerson, K. A., Rahman, M., Ojo, A. O., & Sehgal, A. R. (2007). Periodontal Disease and Other Nontraditional Risk Factors for CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 51(1), 45–52.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.09.018>
- Guo, N., & Lin, G. (2017). *Effects of nonsurgical periodontal therapy on serum inflammatory factor levels in patients with chronic kidney disease and periodontitis*. 28(9), 3899–3902.
- Hujoel, P. P., White, B. A., García, R. I., & Listgarten, M. A. (2001). The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of Periodontal Research*, 36(1), 48–55.
 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246704>
- Iwasaki, M., Taylor, G. W., Sato, M., Nakamura, K., Yoshihara, A., & Miyazaki, H. (2016). Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate and periodontitis. *Gerodontology*, 33(3), 328–334. <https://doi.org/10.1111/ger.12159>
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2014). *Global Burden of Severe Tooth Loss : A Systematic Review and Meta-analysis*. (July). <https://doi.org/10.1177/0022034514537828>.
- Korevaar, J. C., Van Manen, J. G., Dekker, F. W., De Waart, D. R., Boeschoten, E. W., & Krediet, R. T. (2004). Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(11), 2916–2922. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000143744.72664.66>
- Kshirsagar, A. V., Craig, R. G., Beck, J. D., Moss, K., Offenbacher, S., Kotanko, P., ... Falk, R. J. (2007). Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2(2), 239–244.
<https://doi.org/10.2215/CJN.02420706>
- Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., ... Eknoyan, G. (2003). National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*, 139, 137–147.
- Levey, A. S., De Jong, P. E., Coresh, J., Nahas, M. El, Astor, B. C., Matsushita, K., ... Eckardt, K. U. (2011). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International*, 80(1), 17–28. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.483>
- Ma, L., & Zhao, S. (2017). Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 238, 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.095>
- Malhotra, R., Marcelli, D., von Gersdorff, G., Grassmann, A., Schaller, M., Bayh, I., ... Kotanko, P. (2015). Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Serum Albumin Levels with C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients: Results from 2 International Cohort Studies. *Nephron*, 130(4), 263–270.
<https://doi.org/10.1159/000437005>

- Menon, V., Wang, X., Greene, T., Beck, G. J., Kusek, J. W., Marcovina, S. M., ... Sarnak, M. J. (2003). *Relationship Between C-Reactive Protein, Albumin, and Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease*. *42*(1), 44–52. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00407-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00407-4)
- Nadeem, M; Stephen, L; Schubert, C; Davids, M. (2009). Association between periodontitis and systemic inflammation in patients with end-stage renal disease. *Journal of the South African Dental Association*, *64*(10), 470–473.
- National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Disease*, *39*((2 suppl. 1)), S1–S266.
- Nesse, W., Abbas, F., van der Ploeg, I., Spijkervet, F. K. L., Dijkstra, P. U., & Vissink, A. (2008). Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of Clinical Periodontology*, *35*(8), 668–673. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... Loos, B. G. (2018). *Periodontitis : Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri - Implant Diseases and Conditions*. *45*(March), 162–170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Paraskevas, S., Huizinga, J. D., & Loos, B. G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, *35*(4), 277–290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01173.x>
- Reyes-Bahamonde J, Raimann JG, Thijssen S, Levin NW, K. P. (2013). Fluid overload and inflammation—a vicious cycle. *Semin Dial*, *26*(1), 31–35.
- Scannapieco, F. A., & Cantos, A. (2016). Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontology 2000*, *72*(1), 153–175. <https://doi.org/10.1111/prd.12129>
- Sharma, P., Dietrich, T., Ferro, C. J., Cockwell, P., & Chapple, I. L. C. (2016). Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *Journal of Clinical Periodontology*, *43*(2), 104–113. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12502>
- Stenvinkel, P. (2006). New insights on inflammation in chronic kidney disease – genetic and non-genetic factors. *Nephrologic Therapy*, *2*, 111–119.
- Susin, C., Oppermann, R. V, Haugejorden, O., & Albandar, J. M. (2004). Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. *Journal of Clinical Periodontology*, *31*(11), 951–958. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2004.00588.x>
- Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Lai KB, Chung KY, L. C. (2008). Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, *3*(2), 431–436.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, *89*(January), S159–S172.

<https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>

WHO. (2010). WHO guidelines on drawing blood : best practices in phlebotomy.

World Health Organization. (1995). The use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 854, 312–409.

Yazdi, F. K., Karimi, N., Rasouli, M., & Roozbeh, J. (2013). Effect of nonsurgical periodontal treatment on C-reactive protein levels in maintenance hemodialysis patients. *Renal Failure*, 35(5), 711–717. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.777890>

Yoshihara, A., Iwasaki, M., Miyazaki, H., & Nakamura, K. (2016). Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(9), 720–726. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12576>

Zhao, D., Khawaja, A. T., Jin, L., Li, K. Y., Tonetti, M., & Pelekos, G. (2018). The directional and non-directional associations of periodontitis with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Periodontal Research*, 53(5), 682–704. <https://doi.org/10.1111/jre.12565>

Zsom, L., & Fülöp, T. (2010). *Correlation of Treatment Time and Ultrafiltration Rate with Serum Albumin and C-Reactive Protein Levels in Patients with End-Stage Kidney Disease Receiving Chronic Maintenance Hemodialysis: A Cross-Sectional Study*. 4505, 8–15. <https://doi.org/10.1159/000314648>

Tables

Table 1. Description of study sample and differences between respondent and non-respondent individuals.

	Non-respondent					Respondent					P value
	< 34	35-54	55-74	75 +	Total	<34	35-54	55-74	75 +	Total	
Age	25.33 ± 3.26	46.08 ± 6.14	62.52 ± 6.13	79.00 ± 4.89	54.97 ± 15.73	27.75 ± 4.27	45.02 ± 5.49	61.74 ± 5.16	78.50 ± 2.27	51.87 ± 4.25	0.12*
Gender											
Male	4 (66.66%)	7 (58.33%)	13 (52%)	2 (50%)	26 (55.32%)	11 (52.38%)	38 (52.05%)	39 (55.71%)	8 (66.66%)	96 (54.54%)	0.69**
Female	2 (33.34%)	5 (41.67%)	12 (48%)	2 (50%)	21 (44.68%)	10 (47.62%)	35 (47.95%)	31 (44.29%)	4 (33.34%)	80 (45.46%)	
Number of teeth	26.83 ± 1.32	20.27 ± 6.73	18.22 ± 7.33	8.00 ± 1.63	19.00 ± 7.69	26.61 ± 1.98	21.01 ± 5.97	16.44 ± 6.03	14.33 ± 6.22	19.40 ± 6.67	0.98*
Ferritin	242.46 ± 118.57	330.56 ± 182.27	419.67 ± 356.28	307.50 ± 252.07	364.02 ± 288.56	290.66 ± 203.92	377.67 ± 340.52	390.54 ± 264.01	564.48 ± 478.79	385.11 ± 312.77	0.79*
Total cholesterol	137.33 ± 26.63	189.60 ± 46.73	162.55 ± 34.74	169.25 ± 38.44	168.54 ± 39.62	159.27 ± 48.33	170.65 ± 46.61	164.59 ± 44.46	169.36 ± 35.53	166.95 ± 45.10	0.61*
Albumin	4.07 ± 0.12	3.71 ± 0.36	3.72 ± 0.53	3.72 ± 0.17	3.75 ± 0.44	3.84 ± 0.28	3.85 ± 0.26	3.79 ± 0.36	3.60 ± 0.35	3.82 ± 0.04	0.88*
NLR***	2.49 ± 1.70	2.42 ± 0.62	2.31 ± 0.83	3.13 ± 0.38	2.44 ± 0.87	1.91 ± 0.59	2.48 ± 1.49	2.42 ± 0.74	2.18 ± 0.73	2.36 ± 1.11	0.47*
PLR****	80.59 ± 14.23	98.20 ± 36.03	95.33 ± 30.83	130.19 ± 14.89	98.12 ± 31.40	84.01 ± 26.08	104.71 ± 31.27	106.62 ± 34.88	109.81 ± 43.65	103.33 ± 33.64	0.42*
Total (N)	6	12	25	4	47	21	73	70	12	176	

*Mann-Whitney; **chi-square test.

*** neutrophil lymphocyte ratio; **** platelet lymphocyte ratio

Table 2. Characteristics of study subjects

	Age group, years				Total
	<34	35-54	55-74	75 +	
Number of subjects	21	73	70	12	176
Age, years	27.75 ± 4.27	45.02 ± 5.49	61.74 ± 5.16	78.50 ± 2.27	51.87 ± 14.25
Male gender	11 (52.38%)	38 (52.05%)	39 (55.71%)	8 (66.66%)	96 (54.54%)
Smoking status					
Never smokers	16 (76.2%)	42 (58.3%)	32 (47.8%)	4 (33.3%)	94 (54.7%)
Former smokers	5 (23.8%)	22 (30.6%)	21 (31.3%)	4 (33.3%)	52 (30.2%)
Current smokers	0	8 (11.1%)	14 (20.9%)	4 (33.3%)	26 (15.1%)
Socioeconomic level					
Low	11 (52.4%)	36 (50%)	34 (49.3%)	8 (66.7%)	89 (51.1%)
Middle	7 (33.3%)	26 (36.1%)	25 (36.2%)	2 (16.7%)	60 (34.5%)
High	13 (14.3%)	10 (13.9%)	10 (14.5%)	2 (16.7%)	25 (14.4%)
Body mass index					
<25 kg/m ²	10 (52.6%)	35 (53%)	26 (39.4%)	10 (83.3%)	81 (49.7%)
25-30 kg/m ²	8 (42.1%)	21 (31.8%)	25 (37.9%)	2 (16.7%)	56 (34.4%)
>30 kg/m ²	1 (5.3%)	10 (15.2%)	15 (22.7%)	0	26 (16.0%)
Diabetes mellitus	2 (9.5%)	19 (26.4%)	33 (47.8%)	4 (33.3%)	58 (33.3%)
High-sensitivity C-reactive protein (mg/L)	5.3 ± 6.56	5.94 ± 5.44	7.13 ± 6.30	9.13 ± 6.52	6.75 ± 6.03
Ferritin (ng/ml)	290.66 ± 203.92	377.67 ± 340.52	390.54 ± 264.01	564.48 ± 478.79	385.11 ± 312.77
NLR*	1.91 ± 0.59	2.48 ± 1.49	2.42 ± 0.74	2.18 ± 0.73	2.36 ± 1.11
PLR**	84.01 ± 26.08	104.71 ± 31.27	106.62 ± 34.88	109.81 ± 43.65	103.33 ± 33.64
Albumin	3.84 ± 0.28	3.85 ± 0.26	3.79 ± 0.36	3.60 ± 0.35	3.82 ± 0.04
Total Cholesterol	159.27 ± 48.33	170.65 ± 46.61	164.59 ± 44.46	169.36 ± 35.53	166.95 ± 45.10

Data are presented as numbers (percentages) or means and standard deviations (SD)

* neutrophil lymphocyte ratio; ** platelet lymphocyte ratio

Table 3. Total average percentage of affected sites * by degree of clinical attachment loss or probing depth according to age and degree of periodontal disease.

	Age, years				Total
	< 34	35-54	55-74	75 +	
PISA mm ²	298.71 ± 331.52	227.16 ± 279.23	198.02 ± 261.80	125.14 ± 87.26	217.15 ± 271.50
AAP/EFP**					
No	0	2 (2.7%)	0	0	2 (1.1%)
Stage I	7 (33.3%)	1 (1.4%)	0	0	8 (4.5%)
Stage II	7 (33.3%)	17 (23.3%)	3 (4.3%)	0	27 (15.3%)
Stage III	5 (23.8%)	25 (34.2%)	15 (21.4%)	1 (8.3%)	46 (26.1%)
Stage IV	2 (9.5%)	28 (38.4%)	52 (74.3%)	11 (91.7%)	93 (52.8%)
<i>CAL measures</i>					
% sites/mouth CAL ≥ 3mm	14.75 % (21.29)	47.79 % (32.80)	67.36 % (29.89)	81.66 % (17.58)	53.94 % (34.51)
% sites/mouth CAL ≥ 4mm	5.49 % (9.41)	28.18 % (29.04)	49.99 % (31.22)	66.96 % (25.18)	36.79 % (32.58)
% sites/mouth CAL ≥ 5mm	2.46 % (5.58)	17.67 % (24.21)	36.51 % (29.67)	47.84 % (30.95)	25.40 % (28.71)
Mean CAL (mm)	1.12 ± 0.89	2.63 ± 1.56	3.78 ± 1.84	4.54 ± 1.33	3.04 ± 1.85
<i>PPD measures</i>					
% sites/mouth PPD ≥ 4mm	3.43 % (5.41)	5.95 % (7.44)	10.57 % (14.16)	13.83 % (9.91)	8.02 % (10.98)
% sites/mouth PPD ≥ 5mm	1.47 % (2.68)	2.78 % (4.54)	4.97 % (8.93)	4.85 % (4.96)	3.64 % (6.63)
% sites/mouth PPD ≥ 6mm	0.31 % (0.72)	0.66 % (1.43)	1.18 % (3.00)	0.48 % (1.12)	0.81 % (2.15)
Mean PPD (mm)	1.92 ± 0.44	2.09 ± 0.45	2.19 ± 0.60	2.45 ± 0.44	2.13 ± 0.52

* Individuals with at least five teeth in the mouth; CAL, clinical attachment loss; PPD, pocket probing depth. Data are presented as percentages and standard deviations (SD) or means (SD). ** Measure of periodontitis AAP/EFP (Papapanou et al., 2018)

Table 4. Crude and adjusted association between hsCRP and independent variables. Logistic Regression Analysis.

	N	hsCRP (5mg/L)	Crude		Adjusted	
			OR (95% CI) ^b	P-value	OR (95% CI) ^a	P-value
Antibiotic (months)				0.063		0.084
> 3	142	66	1.0		1.0	
≤ 3	35	25	2.36 (0.95-5.86)		2.13 (0.90-5.05)	
Albumin (g/dl)				0.037		0.076
> 4	38	14	1.0		1.0	
≤ 4	142	80	2.22 (1.04-4.72)		2.08 (0.92-4.68)	
Total cholesterol (mg/dL)				0.063		0.043
≤ 200	139	67	1.0		1.0	
> 200	41	26	1.98 (0.96-4.06)		2.20 (1.02-3.83)	
NL Ratio				0.018		0.049
≤ 2.5	111	49	1.0		1.0	
> 2.5	69	44	2.11 (1.13-3.95)		1.96 (1.00-3.83)	
PISA mm² (85^o percentile)				0.025		0.029
≤ 490.00	153	73	1.0		1.0	
> 490.00	27	20	2.89 (1.14-7.34)		2.99 (1.11-8.00)	

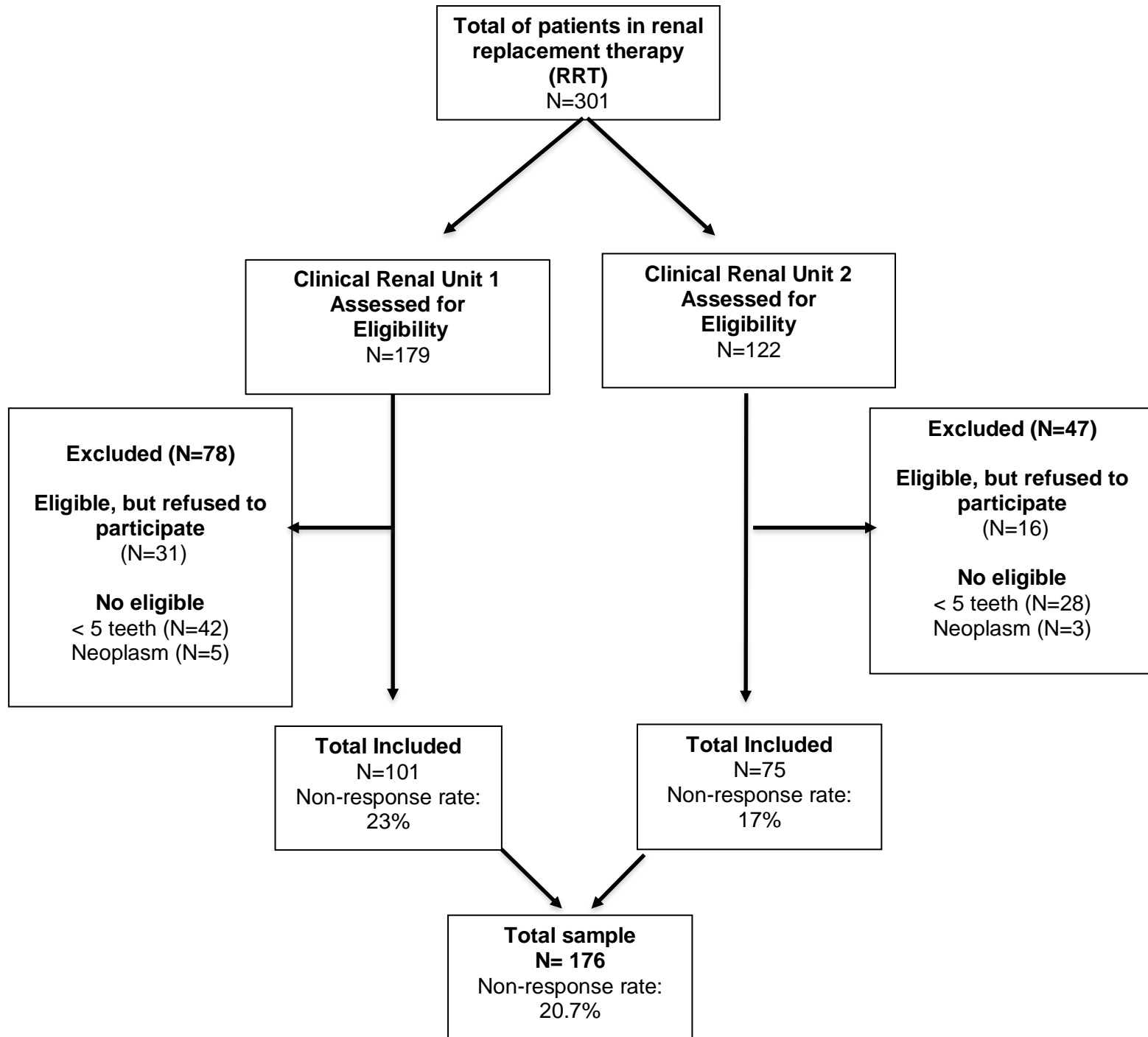


Figure 1. Sample flowchart

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados desta dissertação podemos concluir que a inflamação em consequência da doença periodontal pode desencadear um quadro de inflamação sistêmica, elevando os níveis de proteína C reativa.

REFERÊNCIAS

- ARTESE, H. P. C. et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. **Brazilian Oral Research**, v. 24, n. 4, p. 449–454, 2010.
- AVRAM, M. M. et al. Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 37, n. 1 Suppl 2, p. S77-80, 2001.
- BAKER, P. J. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. **Microbes and infection**, v. 2, n. 10, p. 1181–92, 2000.
- BAZELEY, J. et al. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 10, p. 2452–2461, 2011.
- BROTTO, R. S. et al. Lack of correlation between periodontitis and renal dysfunction in systemically healthy patients. **European Journal of Dentistry**, v. 5, n. 1, p. 8–18, 2011.
- CHAMBRONE, L. et al. Periodontitis and chronic kidney disease: A systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, n. 5, p. 443–456, 2013.
- CHEN, L. P. et al. Does Periodontitis Reflect Inflammation and Malnutrition Status in Hemodialysis Patients? **American Journal of Kidney Diseases**, v. 47, n. 5, p. 815–822, 2006.
- COWAN, L. T. et al. Periodontal disease and incident venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46, n. 1, p. 12–19, 2019.
- DANDONA, P.; ALJADA, A.; BANDYOPADHYAY, A. Inflammation : the link between insulin resistance , obesity and diabetes. v. 25, n. 1, p. 4–7, 2004.
- DESCHAMPS-LENHARDT, S. et al. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 25, n. 2, p. 385–402, 2019.
- EKE, P. I. et al. Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012. **Journal of Periodontology**, v. 87, n. 10, p. 1174–1185, 2016.
- ELEWA, U. et al. Cardiovascular risk biomarkers in CKD: the inflammation link and the road less traveled. **International urology and nephrology**, v. 44, n. 6, p. 1731–44, 2012.
- FANG, F. et al. The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: A 6-month randomized controlled clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 42, n. 6, p. 537–546, 2015.

FISHER, M. A. et al. Periodontal Disease and Other Nontraditional Risk Factors for CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 51, n. 1, p. 45–52, 2007.

FISHER, M. A. et al. Clinical and Serologic Markers of Periodontal Infection and Chronic Kidney Disease. **J Periodontol**, v. 79, n. 9, p. 1670–1678, 2008.

FRANEK, E; BLASCHYK, R; KOLONKO, UM; MAZUR-PSKONGA, G; LANGOWSKA-ADAMCZYK, H; KOKOT, F; WIECEK, U. Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. **Journal of nephrology**, v. 19, n. 3, p. 346–51, 2006.

GRAZIANI, F. et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on the glomerular filtration rate of the kidney: An exploratory trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 37, n. 7, p. 638–643, 2010.

GRUBBS, V. et al. Vulnerable Populations and the Association between Periodontal and Chronic Kidney Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 4, p. 711–717, 2011.

GUO, N.; LIN, G. Effects of nonsurgical periodontal therapy on serum inflammatory factor levels in patients with chronic kidney disease and periodontitis. v. 28, n. 9, p. 3899–3902, 2017.

GUPTA, S. et al. C-reactive Protein in Periodontitis and its Comparison with Body Mass Index and Smoking Behaviour. **Journal of the Nepal Medical Association**, v. 56, n. 206, p. 226–233, 2017.

HILL, N. R. et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 7, p. 1–18, 2016.

HUANG, D. L.; CHAN, K. C. G.; YOUNG, B. A. Poor Oral Health and Quality of Life in Older U.S. Adults with Diabetes Mellitus. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 61, n. 10, p. 1782–1788, 2013.

IOANNIDOU, E; SWEDE, H; DONGARI-BAGTZOGLU, A. Periodontitis Predicts Elevated C-reactive Protein Levels in Chronic Kidney Disease. **Journal of Dental Research**, v. 90, n. 12, p. 1411–1415, 2011.

IWASAKI, M. et al. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 59, n. 2, p. 202–209, 2012.

IWASAKI, M. et al. Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate and periodontitis. **Gerodontology**, v. 33, n. 3, p. 328–34, 2016.

K.J. JOSHIPURA; H.C. WAND; A.T. MERCHANT AND E.B. RIMM. Periodontal Disease and Biomarkers Related to cardiovascular disease. **Journal of Dental Research**, v. 83, n. 2, p. 151–155, 2004.

KANTARCI, A.; HASTURK, H.; VAN DYKE, T. E. Animal models for periodontal regeneration and peri-implant responses. **Periodontology** 2000, v. 68, n. 1, p. 66–82, 2015.

KASSEBAUM, N. J. et al. Global Burden of Severe Tooth Loss : A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 7, p. 20-28, 2014.

KAUR, S; WHITE, S; BARTOLD, P. Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis : A Systematic Review. **Journal of Dental Research**, v. 92, n. 5, p. 399–408, 2013.

KAWAGUCHI, T. et al. C-reactive protein and mortality in hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Nephron - Clinical Practice**, v. 117, n. 2, 2011.

KIM, J.; AMAR, S. Periodontal disease and systemic conditions: A bidirectional relationship. **Odontology**, v. 94, n. 1, p. 10–21, 2006.

KINANE, D. F.; PRESHAW, P. M.; LOOS, B. G. Host-response: Understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 38, n. SUPPL. 11, p. 44–48, 2011.

KORNMAN, K. S. Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 8s, p. 1560–1568, 2008.

KOVESDY, C. P.; KALANTAR-ZADEH, K. Review article: Biomarkers of clinical outcomes in advanced chronic kidney disease. **Nephrology**, v. 14, n. 4, p. 408–415, 2009.

KSHIRSAGAR, A. V. et al. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, n. 4, p. 650–657, 2005.

LEDIĆ, K. et al. Periodontal disease increases risk for chronic obstructive pulmonary disease. **Collegium antropologicum**, v. 37, n. 3, p. 937–42, 2013.

LEE, C.-F. et al. Surgical Treatment for Patients With Periodontal Disease Reduces Risk of End-Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. **Journal of Periodontology**, v. 85, n. 1, p. 50–56, 2014.

LEIRA, Y. Brain natriuretic peptide serum levels in periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, v. 53, n. 4, p.575-581, 2018.

LEVEY, A. S. et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. **Ann Intern Med**, v. 139, p. 137–147, 2003.

LEVEY, A. S. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. **Kidney International**, v. 80, n. 1, p. 17–28, 2011.

MEYLE, J.; CHAPPLE, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. **Periodontology 2000**, v. 69, n. 1, p. 7–17, 2015.

NAFZGER, S. et al. Detection of malnutrition in patients undergoing maintenance haemodialysis: a quantitative data analysis on 12 parameters. **Journal of renal care**, v. 41, n. 3, p. 168–76, 2015.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Disease**, v. 39, n. (2 suppl. 1), p. S1–S266, 2002.

OLIVA, J. S. et al. Survival and factors predicting mortality in hemodialysis patients over 75 years old. **Journal of nephrology**, v. 26, n. 1, p. 129–35, 2013.

PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontology 2000**, v. 14, p. 9–11, 1997.

PAPAPANOU, P. N. et al. Periodontitis : Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri - Implant Diseases and Conditions. **Journal of Periodontology**, v. 45, n. , p. 162–170, 2018.

PARASKEVAS, S.; HUIZINGA, J. D.; LOOS, B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 4, p. 277–290, 2008.

PETERSEN, P. E.; OGAWA, H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. **Periodontology 2000**, v. 60, n. 1, p. 15–39, 2012.

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, p. 97, 2015.

ROTTER, V; NAGAEV, I; SMITH, U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. **The Journal of biological chemistry**, v. 278, n. 46, p. 45777–45784, 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 : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 29, n. 2, p. 364–75, 2014.

RUOSPO, M. et al. Periodontitis and early mortality among adults treated with hemodialysis: a multinational propensity-matched cohort study. **BMC nephrology**, v. 18, n. 1, p. 166, 2017.

RYDÉN, L. et al. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. **Circulation**, v. 133, n. 6, p. 576-583, 2016.

SCANNAPIECO, F. A. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? **Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)**, v. 25, n. 7 Suppl 1, p. 16–25, 2004.

SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. **Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 54–61, 2016.

SHARMA, P. et al. Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 43, n. 2, p. 104–113, 2016.

SIKKA, M. et al. Poor oral health in patients with coronary heart disease: a case-control study of Indian adults. **The New Zealand medical journal**, v. 124, n. 1347, p. 53–62, 2011.

SLADE, GD; GHEZZI, EM; HEISS, G; BECK, JD; RICHE, E; OFFENBACHER, S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. **archives of internal medicine**, v. 163, n. 10, p. 1172–1179, 2003.

SLADE, G. D. et al. Acute-phase Inflammatory Response to Periodontal Disease in the US population. **Journal of Dental Research**, v. 79, n. 1, p. 49–57, 2000.

SUSANTO, H.; NESSE, W.; DIJKSTRA, P. U. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. **Clinical Oral Investigations**, v. 16, n. 4, p. 1237–1242, 2012.

TAYLOR, J. J.; PRESHAW, P. M.; LALLA, E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. **Journal of Periodontology**, v. 84, n. 4, p. 113-134, 2013.

TEPELLI, B; YETKIN, AY Z; SAVAS, HB; AKSOY, F; KUMBUL DOGUÇ, D; USKUN, E; VAROL, E. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area. **Journal of Applied Oral Science**, v. 26, 2018.

TERRIER, N. et al. Association between novel indices of malnutrition-inflammation complex syndrome and cardiovascular disease in hemodialysis patients. **Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis**, v. 9, n. 2, p. 159–68, 2005.

TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, n. SUPPL. 14, p. 24–29, 2013.

TORRUNGRUANG, K; KATUDAT, D; MAHANONDA R; SRITARA, P; UDOMSAK, A. Periodontitis is associated with elevated serum levels of cardiac biomarkers □ soluble

ST2 and C-reactive protein. **Journal of Clinical Periodontology**, Epub ahead of print., 2019.

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

VETTORE, M. V.; MARQUES, R. A. DE A.; PERES, M. A. [Social inequalities and periodontal disease: multilevel approach in SBBrasil 2010 survey]. **Revista de saude publica**, v. 47 Suppl 3, p. 29–39, 2013.

VILELA, E. M. et al. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 66, n. 4, p. 657–62, 2011.

WAHID, A. et al. Bidirectional Relationship between Chronic Kidney Disease & Periodontal Disease. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 29, n. 1, p. 211–5, 2013.

WEHMEYER, M. M. H. et al. A randomized controlled trial of intensive periodontal therapy on metabolic and inflammatory markers in patients with ESRD: Results of an exploratory study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 61, n. 3, p. 450–458, 2013.

WINNING, L; PATTERSON, CC; CULLEN, KM; KEE, F; LINDEN, G. Chronic periodontitis and reduced respiratory function. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46, n. 3, p. 266–275, 2019.

YAO, Q. et al. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 38, n. 5, p. 405–416, 2004.

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. 711–7, 28, 2013.

YOSHIHARA, A. et al. Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 43, n. 9, p. 720–726, 2016.

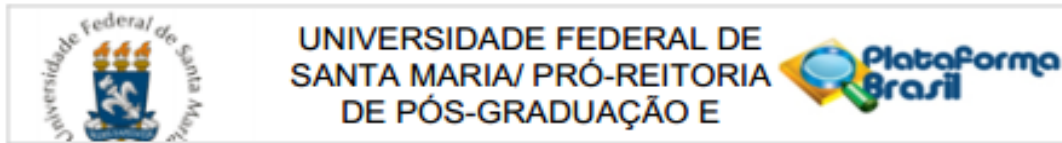
YOSHIHARA, A. et al. Relationship between renal function and periodontal disease in community-dwelling elderly women with different genotypes. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, n. 5, p. 484–489, 2017.

YUCEL-LINDBERG, T.; BÅGE, T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 15, p. e7, 2013.

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

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

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA



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:

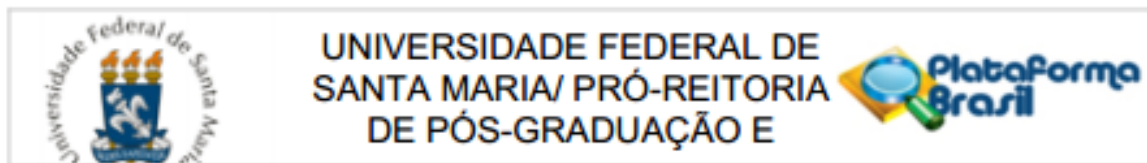
Projeto de pesquisa vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Apresenta como objeto de estudo a avaliação da saúde bucal de pacientes portadores de insuficiência renal crônica que realizam hemodiálise. Trata-se de estudo transversal, a ser realizado com 282 pacientes de hemodiálise 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:

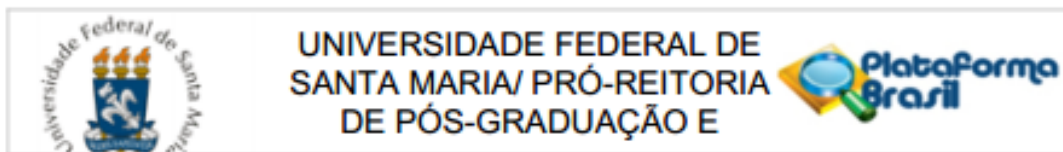
-

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)3220-9362 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 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: **AVALIAÇÃO DA SAÚDE ORAL DE PACIENTES PREVALENTES EM HEMODIÁLISE E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS E INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS**

Pesquisador responsável: Carlos Alexandre Souza Bier
Instituição/Departamento: Universidade Federal de Santa Maria / Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas.
Telefone para contato: (55) 99716-2942

Pesquisadores: Laércio Cassol Argenta-telef.contato (55) 999768602, Fabricio Batistin Zanatta, Carlos Alexandre Souza Bier, Renata Dornelles Morgental, Camilla dos Santos Tibúrcio Machado, Caroline Schöffner, Maísa Casarin, Letícia Trevisan, Gabriela Salatino Liedke, Raquel Cristine Silva Barcelos, Samantha Simoni Santi, Daniéli Sari, Leandro Machado Oliveira, Giuliano Omizzolo Giacomini Leonardo Thomasi Jahnke.

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário (a), em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Os procedimentos adotados nessa pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Essa pesquisa justifica-se pela ausência de avaliação do estado da saúde oral das pessoas que tem insuficiência renal crônica e estão em programa de diálise em Santa Maria, sejam residentes neste município ou em municípios vizinhos mas que façam seu tratamento em Santa Maria. O estado da sua saúde oral tem impacto na saúde geral, e esta avaliação permitirá traçar um plano para seu tratamento.

A sua participação nesse estudo será no sentido de permitir a execução um exame clínico bucal, no qual será avaliada principalmente a sua condição de saúde periodontal (gengiva), coleta de amostra de sangue (já faz parte da sua rotina de acompanhamento do tratamento de diálise). Também serão realizadas radiografias de todos os seus dentes para o possível diagnóstico de lesões periapicais (reabsorção óssea na ponta da raiz do dente) e outras alterações que não possam ser visualizadas pelo exame clínico. Você também responderá a um questionário sobre dados relacionados as suas características sociais, econômicas, comportamentais e sobre qualidade de vida.

O exame bucal e os questionários podem ser um pouco demorados. Durante o exame bucal, você poderá sentir cansaço e/ou desconforto leve, além de haver um risco mínimo de se machucar com os instrumentos, caso ocorra um movimento

brusco de sua parte ou do examinador. No exame de sangue, você poderá sentir dor no local da inserção da agulha. No entanto, nenhum dos exames representam risco a sua saúde. Assim como a aquisição das radiografias, a qual pode lhe causar cansaço ou leve desconforto, mas não apresenta nenhum risco a sua saúde, pois a dose de radiação a qual você será submetido (a) é muito baixa. A dose de radiação a qual o ser humano está exposto ao ingerir alimentos do dia a dia e até mesmo ao ser expor ao ar livre é muito maior do que a dose emitida pelo exame de radiografia ao qual você irá se submeter, portanto você não correrá nenhum risco ao realizar este exame. Além disso, você usará um colete de proteção para que a radiação não atinja outras partes do corpo consideradas sensíveis. Fica, também, garantida indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa.

Após esta avaliação, caso necessário, você terá um encaminhamento para realizar o tratamento odontológico nas Clínicas de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria, ser for de sua concordância. Os profissionais que farão sua avaliação e tratamento são professores do curso de Odontologia da UFSM e os alunos por eles orientados.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas em qualquer etapa do estudo. É garantido o livre acesso a todas as informações e, sendo de seu interesse, ser mantido atualizado sobre os resultados finais da pesquisa após a publicação da mesma. Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei ou por sua solicitação, somente a equipe do estudo e o Comitê de Ética terão acesso a suas informações. As informações do estudo serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas sem identificação dos voluntários. As fichas, após analisadas, ficarão guardadas na Clínica de Endodontia da UFSM Santa Maria /RS. (Antigo Prédio da Reitoria, Rua Marechal Floriano Peixoto, número 1184, 7º andar, sala 710, cep 97015-372) até a publicação desse estudo e, depois, imediatamente serão destruídas por incineração.

Você pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento e sair da pesquisa a qualquer momento, mesmo durante o exame, sem precisar justificar. Além disso, você não sofrerá qualquer prejuízo à assistência médica que esteja recebendo.

Eu, _____, de
nacionalidade _____, idade _____ anos, estado civil

_____, profissão _____,
residente em _____,
RG nº _____

_____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo como sujeito. Fui suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“AVALIAÇÃO DA SAÚDE ORAL DE PACIENTES PREVALENTES EM HEMODIÁLISE E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS NUTRICIONAIS E INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS”**.

Eu discuti com o (a) pesquisador (a) _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais

são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Estou totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou pagar, por minha participação. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou.

Santa Maria, _____ de _____ de 201__.

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste sujeito de pesquisa ou representante legal para a participação neste estudo



Nome e assinatura do pesquisador responsável

ANEXO C – ENTREVISTA AO PACIENTE

DADOS PESSOAIS

- 1.1. Nome.....1.2. Endereço.....
 1.3. Telefone res. ().....1.4. Telefone cel. ().....1.5. Email.....
 1.6. Contato familiar.....1.7. Telefone res ().....1.8. Telefone cel ().....
 1.9. Sexo: Masculino Feminino 1.10. Data de nascimento: __/__/____ 1.10.1. CPF/RG.....
 1.11. Idade: anos 1.12. Raça Branca Negra/Preta Parda/Mulata Amarela Indígena
 1.13. Estado civil Solteiro(a) Casado(a)/União estável Divorciado(a) Viúvo(a) Outro.....

HÁBITOS DE HIGIENE BUCAL

- 2.1. Com que frequência você escova seus dentes? _____
 Nunca escova Menos de uma vez por dia Uma vez por dia Duas vezes por dia Três vezes ou mais por dia
 2.2. Qual tipo de escova você usa? Não usa escova Macia Média Dura
 2.3. Com que frequência você limpa entre seus dentes?
 Nunca limpa Menos de uma vez por dia Uma vez por dia Duas vezes por dia Três vezes ou mais por dia
 2.4. O que você usa para limpar entre seus dentes? Nada Palito de dentes Fio dental Outro.....

AUTOPERCEPÇÃO EM SAÚDE BUCAL

- 3.1. Nos últimos seis meses, por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentadura:
 (nunca=0; raramente=1; algumas vezes=2; repetidamente=3; sempre=4)

3.2. Você teve problemas para falar alguma palavra?	3.11. Você teve que parar suas refeições?
3.3. Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?	3.12. Você encontrou dificuldade para relaxar?
3.4. Você sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?	3.13. Você se sentiu envergonhado(a)?
3.5. Você se sentiu incomodado (a) em comer algum alimento?	3.14. Você ficou irritado(a) com outras pessoas?
3.6. Você ficou preocupado (a)?	3.15. Você teve dificuldade de realizar atividades diárias?
3.7. Você se sentiu estressado (a)?	3.16. Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior?
3.8. Sua alimentação ficou prejudicada?	3.17. Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias?
3.9. Você notou sangramento nos dentes?	3.18. Você notou mau hálito?
3.10. Você sente algum dente frouxo?	

- 3.16. Como você avalia sua saúde bucal? Excelente Boa Regular Ruim Péssima

ACESSO A SERVIÇOS ODONTOLÓGICOS

- 4.1. Qual dentífrico você usa? _____ 3.18. Cobre quanto? 1/3 2/3 toda a escova
 4.2. Você tem ido ao dentista nos últimos 3 anos:
 Não tem ido Quando tem dor, um dente quebrado ou outra urgência. Para revisar e evitar problemas futuros
 4.3. De quanto em quanto tempo? meses
 4.4. Onde foi a sua última consulta?
 Serviço público Serviço particular Plano de saúde ou convênio Não sabe Outro.....
 4.5. Você já fez tratamento gengival/periodontal? Sim Não Não sabe
 4.6. Você já fez tratamento de canal? Sim Não Não sabe
 4.7. Você usa ou usou aparelho ortodôntico fixo? Sim Não Não sabe
 4.8. Você usa algum antisséptico bucal? Qual? _____

HISTÓRIA MÉDICA

- 5.1. Você apresenta/apresentou alguma das seguintes doenças? (sim=1; não=2; não sabe=3)

7.1. Artrite reumatoide	7.3. Osteoporose	7.5. Doença cardíaca ou arterial
7.2. Diabetes	7.4. Refluxo gástrico	7.6. Bulimia

Outros: _____

5.2. Alguém da sua família já apresentou/apresenta refluxo gástrico? Sim Não Não sabe

5.3. Você está usando alguma medicação? Sim Não

5.3.1. Qual?

5.4. Quando foi a última vez que tomou antibióticos?

FATORES COMPORTAMENTAIS

5.5. Você fuma atualmente? Sim Não 5.6. Quantos cigarros por dia? 5.7. Há quantos anos?

5.8. Você fumou anteriormente? Sim Não 5.9. Quantos cigarros por dia? 6. Por quantos anos?

6.1. Há quantos anos você parou de fumar?

6.2. Você ingere bebidas alcoólicas: Nunca Raramente Algumas vezes Repetidamente Sempre

6.3. Qual tipo? Nenhum Cerveja Cachaça Vinho Outro.....

6. Quantas doses/copo você ingere por semana?

6.11. Você costuma apertar ou rançar os dentes? Sim Não Não sabe

HÁBITOS ALIMENTARES

Com que frequência você consome as seguintes bebidas e frutas?

(0=nunca ou raramente; 1=algumas vezes; 2=todos ou quase todos os dias)

7.1. Refrigerante	7.4. Água com gás	7.7. Laranja	7.10. Banana	7.13. Pêssego
7.2. Suco de fruta	7.5. Gatorade	7.8. Abacaxi	7.11. Limão	7.14. Kiwi
7.3. Iogurte	7.6. Chá enlatado	7.9. Morango	7.12. Maçã	7.15. Uva

7.16. De que forma você ingere líquido engarrafado?

Pela boca da garrafa vagarosamente Pela boca da garrafa rapidamente Com canudo Com copo

7.17. Você costuma ingerir líquido antes de dormir? Sim Não

7.18. Qual líquido? Nenhum Água Suco Leite Refrigerante Chá Outro.....

7.19. Você costuma ingerir líquido no meio da noite? Sim Não

7.20. Qual líquido? Nenhum Água Suco Leite Refrigerante Chá Outro.....

CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA

8.1. Você é alfabetizado(a)? Sim Não 8.1.1. Qual sua profissão?..... Aposentado

8.2. Você estudou até: Nunca estudou 1ª a 4ª série do 1º grau 5ª a 8ª série do 1º grau 2º grau incompleto
 2º grau completo 3º grau incompleto 3º grau completo Pós-graduação

8.3. Quantas pessoas, incluindo você, residem na sua casa? 8.4. Acima de 35 anos?

8.5. Quantos cômodos estão servindo permanentemente de dormitório para os moradores da sua casa?
Quantos...você possui? (não possui=0; 1; 2; 3; 4 ou mais=4)

8.6. Aspiradores de pó	8.10. Empregadas (pagamento mensal)	8.14. Rádios
8.7. Automóveis	8.11. Freezer (considerar refrigerador duplex)	8.15. Refrigeradores
8.8. Banheiros	8.12. Máquinas de lavar roupas	8.16. Televisores coloridos
8.9. Computadores	8.13. Microondas	8.17. Videocassetes/DVDs

8.18. No mês passado, quanto receberam, em reais, juntas, todas as pessoas que moram na sua casa?

Até 250 251 a 540 541 a 1500 1501 a 2500 2501 a 4500 4501 a 9500 Mais de 9500 Não sabe

ANEXO E – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY

Author Guidelines

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

Relevant Document: Sample Manuscript

Useful Websites: Submission Site, Articles published in *Journal of Clinical Periodontology*, Author Services, Wiley-Blackwell's Ethical Guidelines, Guidelines for Figures

The journal to which you are submitting your manuscript employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.

1. GENERAL

Journal of Clinical Periodontology publishes original contributions of high scientific merit in the fields of periodontology and implant dentistry. Its scope encompasses the physiology and pathology of the periodontium, the tissue integration of dental implants, the biology and the modulation of periodontal and alveolar bone healing and regeneration, diagnosis, epidemiology, prevention and therapy of periodontal disease, the clinical aspects of tooth replacement with dental implants, and the comprehensive rehabilitation of the periodontal patient. Review articles by experts on new developments in basic and applied periodontal science and associated dental disciplines, advances in periodontal or implant techniques and procedures, and case reports which illustrate important new information are also welcome.

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

2. ETHICAL GUIDELINES

Journal of Clinical Periodontology adheres to the below ethical guidelines for publication and research.

2.1. Authorship and Acknowledgements

Authors submitting a paper do so on the understanding that the manuscript have been read and approved by all authors and that all authors agree to the submission of the manuscript to the Journal.

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

It is a requirement that all authors have been accredited as appropriate upon submission of the manuscript. Contributors who do not qualify as authors should be mentioned under Acknowledgements.

Please note that it is a requirement to include email addresses for all co-authors at submission. If any of the email-addresses supplied are incorrect the corresponding author will be contacted by the journal administrator.

Acknowledgements: Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited.

2.2. Ethical Approvals

Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version 2008) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above-mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included.

When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental

procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

All studies using human or animal subjects should include an explicit statement in the Material and Methods section identifying the review and ethics committee approval for each study, if applicable. Editors reserve the right to reject papers if there is doubt as to whether appropriate procedures have been used.

2.3 Clinical Trials

Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material.

Journal of Clinical Periodontology encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/>, <http://isrctn.org/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

2.4 DNA Sequences and Crystallographic Structure Determinations

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

2.5 Conflict of Interest and Source of Funding

Journal of Clinical Periodontology requires that all authors (both the corresponding author and co-authors) disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or indirectly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include but are not limited to patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. If authors are unsure whether a past or present affiliation or relationship should be disclosed in the manuscript, please contact the editorial office at cpeedoffice@wiley.com. The existence of a conflict of interest does not preclude publication in this journal.

The above policies are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>). It is the responsibility of the corresponding author to have all authors of a manuscript fill out a conflict of interest disclosure form, and to upload all forms together with the manuscript on submission. The disclosure statement should be included under Acknowledgements. Please find the form below:

Conflict of Interest Disclosure Form

2.6 Appeal of Decision

Under exception circumstances, authors may appeal the editorial decision. Authors who wish to appeal the decision on their submitted paper may do so by e-mailing the editorial office at cpeedoffice@wiley.com with a detailed explanation for why they find reasons to appeal the decision.

Please note that all revisions and resubmissions of papers should also include a separate rebuttal and a tracked changes document to assist in peer review.

2.7 Permissions

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

3. MANUSCRIPT SUBMISSION PROCEDURE

Manuscripts should be submitted electronically via the online submission site <http://mc.manuscriptcentral.com/jcpe>. The use of an online submission and peer review site enables immediate distribution of manuscripts and consequentially speeds up the review process. It also allows authors to track the status of their own manuscripts. Complete instructions for submitting a paper is available on the submission site. Further assistance can be obtained from the Senior Editorial Office Assistant, Kim Harris, at cpeedoffice@wiley.com.

Please note that all revisions and resubmissions of papers should also include a separate rebuttal and a tracked changes document to assist in peer review.

3.1. Manuscript Files Accepted

Main manuscripts should be uploaded as Word (.doc) or Rich Text Format (.rft) files (not write-protected). The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, clinical reference, main text, references, acknowledgement, statement of source of funding and any potential conflict of interest, tables, and figure legends, but no embedded figures. In the text, please reference any figures as for instance

'Figure 1', 'Figure 2' etc. to match the tag name you choose for the individual figure files uploaded.

Figure files should be uploaded separately to the main text. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing.

Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below.

Please ensure that ALL items (figures and tables) are cited in the main text.

3.2. Blinded Review

All manuscripts submitted to Journal of Clinical Periodontology will be reviewed by two or more experts in the field. Papers that do not conform to the general aims and scope of the journal will, however, be returned immediately without review. Journal of Clinical Periodontology uses single blinded review. The names of the reviewers will thus not be disclosed to the author submitting a paper.

3.3. Suggest a Reviewer

Journal of Clinical Periodontology attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, please suggest the name and current email address of one potential international reviewer whom you consider capable of reviewing your manuscript. In addition to your choice the editor will choose one or two reviewers as well.

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

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

3.5. E-mail Confirmation of Submission

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

3.6 Resubmissions

If your manuscript was given the decision of reject and resubmit, you might choose to submit an amended version of your manuscript. This should be submitted as a new

submission following the guidelines above under 3.2. In addition you should upload comments to the previous review as “supplementary files for review”.

4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Journal of Clinical Periodontology publishes original research articles, reviews, clinical innovation reports and case reports. The latter will be published only if they provide new fundamental knowledge and if they use language understandable to the clinician. It is expected that any manuscript submitted represents unpublished original research. Original Research Articles must describe significant and original experimental observations and provide sufficient detail so that the observations can be critically evaluated and, if necessary, repeated. Original articles will be published under the heading of clinical periodontology, implant dentistry or pre-clinical sciences and must conform to the highest international standards in the field.

Clinical Innovation Reports are suited to describe significant improvements in clinical practice such as the report of a novel surgical technique, a breakthrough in technology or practical approaches to recognized clinical challenges. They should conform to the highest scientific and clinical practice standards.

Case Reports illustrating unusual and clinically relevant observations are acceptable but their merit needs to provide high priority for publication in the Journal. On rare occasions, completed cases displaying non-obvious solutions to significant clinical challenges will be considered.

Reviews are selected for their broad general interest; all are refereed by experts in the field who are asked to comment on issues such as timeliness, general interest and balanced treatment of controversies, as well as on scientific accuracy. Reviews should take a broad view of the field rather than merely summarizing the authors’ own previous work, so extensive citation of the authors’ own publications is discouraged. The use of state-of-the-art evidence-based systematic approaches is expected. Reviews are frequently commissioned by the editors and, as such, authors are encouraged to submit a proposal to the Journal. Review proposals should include a full-page summary of the proposed contents with key references.

5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

5.1. Format

Language: The language of publication is English. Authors for whom English is a second language may choose to have their manuscript professionally edited before submission to improve the English. It is preferred that manuscript is professionally

edited. Please refer to English Language Editing Services offered by Wiley at <http://wileyeditingservices.com/en/>.

Japanese authors can also find a list of local English improvement services at <http://www.wiley.co.jp/journals/editcontribute.html>. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication.

Abbreviations, Symbols and Nomenclature: Journal of Clinical Periodontology adheres to the conventions outlined in Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Medical and Scientific Editors and Authors. Abbreviations should be kept to a minimum, particularly those that are not standard. Non-standard abbreviations must be used three or more times and written out completely in the text when first used.

5.2. Structure

All articles submitted to Journal of Clinical Periodontology should include:

Title Page

Conflict of Interest and Source of Funding

Clinical Relevance

Abstract

Introduction

Materials and Methods

Results

Discussion

References

Tables (where appropriate)

Figure Legends (where appropriate)

Figures (where appropriate and uploaded as separate files)

All manuscripts should emphasize clarity and brevity. Authors should pay special attention to the presentation of their findings so that they may be communicated clearly.

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

Title Page: The title must be concise and contain no more than 100 characters including spaces. The title page should include a running title of no more than 40 characters; 5-10 key words, complete names of institutions for each author, and the name, address, telephone number, fax number and e-mail address for the corresponding author.

Conflict of Interest and Source of Funding: Authors are required to disclose all sources of institutional, private and corporate financial support for their study. Suppliers of materials (for free or at a discount from current rates) should be named in the source of funding and their location (town, state/county, country) included. Other suppliers will be identified in the text. If no funding has been available other than that of the author's institution, this should be specified upon submission. Authors are also required to disclose any potential conflict of interest. These include financial interests (for example patent, ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fee,) or provision of study materials by their manufacturer for free or at a discount from current rates. Author's conflict of interest (or information specifying the absence of conflicts of interest) and the sources of funding for the research will be published under a separate heading entitled "Conflict of Interest and Source of Funding Statement".

See Editor-in-Chief Maurizio Tonetti's Editorial on Conflict of Interest and Source of Funding and www.icmje.org/#conflicts for generally accepted definitions.

Abstract: is limited to 200 words in length and should not contain abbreviations or references. The abstract should be organized according to the content of the paper.

For Original Research Articles the abstract should be organized with aim, materials and methods, results and conclusions.

For clinical trials, it is encouraged that the abstract finish with the clinical trial registration number on a free public database such as clinicaltrials.gov.

Clinical Relevance: This section is aimed at giving clinicians a reading light to put the present research in perspective. It should be no more than 100 words and should not be a repetition of the abstract. It should provide a clear and concise explanation of the rationale for the study, of what was known before and of how the present results advance knowledge of this field. If appropriate, it may also contain suggestions for clinical practice.

It should be structured with the following headings: scientific rationale for study, principal findings, and practical implications.

Authors should pay particular attention to this text as it will be published in a highlighted box within their manuscript; ideally, reading this section should leave clinicians wishing to learn more about the topic and encourage them to read the full article.

Acknowledgements: Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited.

5.3. Original Research Articles

These must describe significant and original experimental observations and provide sufficient detail so that the observations can be critically evaluated and, if necessary, repeated. Original articles will be published under the heading of clinical periodontology, implant dentistry or pre-clinical sciences and must conform to the highest international standards in the field.

The word limit for original research articles is 3500 words, and up to 7 items (figures and tables) may be included. Additional items can be included as supplementary files online (please see 5.9 below).

Main Text of Original Research Articles should be organized with

Introduction,

Materials and Methods,

Results and Discussion.

References (Harvard, see section 5.7)

The background and hypotheses underlying the study, as well as its main conclusions, should be clearly explained. Please see Sample Manuscript.

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

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

(a) Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material. If your study is a randomized clinical trial, you will need to fill in all sections of the CONSORT Checklist. If your study is not a randomized trial, not all sections of the checklist might apply to your manuscript, in which case you simply fill in N/A.

Journal of Clinical Periodontology encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov,

<http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

(b) Statistical Analysis: As papers frequently provide insufficient detail as to the performed statistical analyses, please describe with adequate detail. For clinical trials intention to treat analyses are encouraged (the reasons for choosing other types of analysis should be highlighted in the submission letter and clarified in the manuscript).

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

(d) Experimental Subjects: Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version 2008) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included.

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

All studies using human or animal subjects should include an explicit statement in the Material and Methods section identifying the review and ethics committee approval for each study, if applicable. Editors reserve the right to reject papers if there is doubt as to whether appropriate procedures have been used.

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

Discussion: may usefully start with a brief summary of the major findings, but repetition of parts of the abstract or of the results section should be avoided. The discussion

section should end with a brief conclusion and a comment on the potential clinical relevance of the findings. Statements and interpretation of the data should be appropriately supported by original references.

The discussion may usefully be structured with the following points in mind (modified from the proposal by Richard Horton (2002), *The Hidden Research Paper*, *The Journal of the American Medical Association*, 287, 2775-2778). Not all points will apply to all studies and its use is optional, but we believe it will improve the discussion section to keep these points in mind.

Summary of key finding

- * Primary outcome measure(s)
- * Secondary outcome measure(s)
- * Results as they relate to a prior hypothesis

Strengths and Limitations of the Study

- * Study Question
- * Study Design
- * Data Collection
- * Analysis
- * Interpretation
- * Possible effects of bias on outcomes

Interpretation and Implications in the Context of the Totality of Evidence

- * Is there a systematic review to refer to?
- * If not, could one be reasonably done here and now?
- * What this study adds to the available evidence
- * Effects on patient care and health policy
- * Possible mechanisms

Controversies Raised by This Study Future Research Directions

- * For this particular research collaboration
- * Underlying mechanisms
- * Clinical research

5.4. Clinical Innovation Reports

These are suited to describe significant improvements in clinical practice such as the report of a novel surgical technique, a breakthrough in technology or practical approaches to recognized clinical challenges. They should conform to the highest scientific and clinical practice standards.

The word limit for clinical innovation reports is 3000 words, and up to 12 items (figures and tables) may be included. Additional items can be included as supplementary files online (please see 5.9 below).

The main text of Clinical Innovation Reports should be organized with

Introduction,

Clinical Innovation Report,

Discussion and Conclusion

References (see section 5.7)

5.5. Case Reports

Case reports illustrating unusual and clinically relevant observations are acceptable but their merit needs to provide high priority for publication in the Journal. On rare occasions, completed cases displaying non-obvious solutions to significant clinical challenges will be considered.

The main text of Case Reports should be organized with

Introduction,

Case report,

Discussion and Conclusion

References (see section 5.7)

5.6. Reviews

Reviews are selected for their broad general interest; all are refereed by experts in the field who are asked to comment on issues such as timeliness, general interest and balanced treatment of controversies, as well as on scientific accuracy. Reviews should take a broad view of the field rather than merely summarizing the authors' own previous work, so extensive citation of the authors' own publications is discouraged. The use of state-of-the-art evidence-based systematic approaches is expected. Reviews are frequently commissioned by the editors and, as such, authors are encouraged to submit a proposal to the Journal. Review proposals should include a full-page summary of the proposed contents with key references.

The word limit for reviews is 4000 words.

The main text of Reviews should be organized with

Introduction,

Review of Current Literature,

Discussion and Conclusion

References (see section 5.7)

5.7. References

It is the policy of the Journal to encourage reference to the original papers rather than to literature reviews. Authors should therefore keep citations of reviews to the absolute minimum.

References should be prepared according to the Publication Manual of the American Psychological Association (6th edition). This means in text citations should follow the author-date method whereby the author's last name and the year of publication for the source should appear in the text, for example, (Jones, 1998). The complete reference list should appear alphabetically by name at the end of the paper.

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

Journal article

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

Book

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

Chapter in an Edited Book

Borstrøm, I., & Elbro, C. (1997). Prevention of dyslexia in kindergarten: Effects of phoneme awareness training with children of dyslexic parents. In C. Hulme & M. Snowling (Eds.), *Dyslexia: Biology, cognition and intervention* (pp. 235–253). London: Whurr.

Internet Document

Norton, R. (2006, November 4). How to train a cat to operate a light switch [Video file]. Retrieved from <http://www.youtube.com/watch?v=Vja83KLQXZs>

Please note that all unpublished papers (submitted or in press) included in the reference list should be provided in a digital version at submission. The unpublished paper should be uploaded as a supplementary file for review.

5.8. Tables, Figures and Figure Legends

Tables: should be double-spaced with no vertical rulings, with a single bold ruling beneath the column titles. Units of measurements must be included in the column title.

Figures: All figures should be planned to fit within either 1 column width (8.0 cm), 1.5 column widths (13.0 cm) or 2 column widths (17.0 cm) and must be suitable for photocopy reproduction from the printed version of the manuscript. Lettering on figures should be in a clear, sans serif typeface (e.g. Helvetica); if possible, the same typeface should be used for all figures in a paper. After reduction for publication, upper-case text and numbers should be at least 1.5-2.0 mm high (10 point Helvetica). After reduction symbols should be at least 2.0-3.0 mm high (10 point). All half-tone photographs should be submitted at final reproduction size. In general, multi-part figures should be arranged as they would appear in the final version. Each copy should be marked with the figure number and the corresponding author's name. Reduction to the scale that will be used on the page is not necessary, but any special requirements (such as the separation distance of stereo pairs) should be clearly specified.

Unnecessary figures and parts (panels) of figures should be avoided: data presented in small tables or histograms, for instance, can generally be stated briefly in the text instead. Figures should not contain more than one panel unless the parts are logically connected; each panel of a multipart figure should be sized so that the whole figure can be reduced by the same amount and reproduced on the printed page at the smallest size at which essential details are visible.

Figures should be on a white background, and should avoid excessive boxing, unnecessary color, shading and/or decorative effects (e.g. 3-dimensional skyscraper histograms) and highly pixelated computer drawings. The vertical axis of histograms should not be truncated to exaggerate small differences. The line spacing should be wide enough to remain clear on reduction to the minimum acceptable printed size. Figures divided into parts should be labelled with a lower-case, boldface, roman letter, a, b, and so on, in the same type size as used elsewhere in the figure. Lettering in figures should be in lower-case type, with the first letter capitalized. Units should have a single space between the number and the unit and follow SI nomenclature or the nomenclature common to a particular field. Thousands should be separated by thin spaces (1 000). Unusual units or abbreviations should be spelled out in full or defined in the legend. Scale bars should be used rather than magnification factors, with the length of the bar defined in the legend rather than on the bar itself. In general, visual

cues (on the figures themselves) are preferred to verbal explanations in the legend (e.g. broken line, open red triangles etc.)

Preparation of Electronic Figures for Publication

Although low quality images are adequate for review purposes, print publication requires high quality images to prevent the final product being blurred or fuzzy. Submit EPS (lineart) or TIFF (halftone/photographs) files only. MS PowerPoint and Word Graphics are unsuitable for printed pictures. Do not use pixel-oriented programmes. Scans (TIFF only) should have a resolution of 300 dpi (halftone) or 600 to 1200 dpi (line drawings) in relation to the reproduction size (see below). EPS files should be saved with fonts embedded (and with a TIFF preview if possible). For scanned images, the scanning resolution (at final image size) should be as follows to ensure good reproduction: lineart: >600 dpi; half-tones (including gel photographs): >300 dpi; figures containing both halftone and line images: >600 dpi.

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

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

Guidelines for Cover Submission

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

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

Figure Legends: should be a separate section of the manuscript and should begin with a brief title for the whole figure and continue with a short description of each panel and the symbols used; they should not contain any details of methods.

5.9. Supplementary Material

Supplementary material, such as data sets or additional figures or tables that will not be published in the print edition of the Journal but which will be viewable in the online edition, can be uploaded as 'Supporting information for review and online publication only'.

Please see <http://authorservices.wiley.com/bauthor/suppmat.asp> for further information on the submission of Supplementary Materials.

6. AFTER ACCEPTANCE

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

6.1 Proof Corrections

The corresponding author will receive an email alert containing a link to a web site. A working email address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site. Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following Web site: www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html . This will enable the file to be opened, read on screen, and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no e-mail address is available; in your absence, please arrange for a colleague to access your e-mail to retrieve the proofs. Proofs must be returned to the Production Editor within three days of receipt. As changes to proofs are costly, we ask that you only correct typesetting errors. Excessive changes made by the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately. Other than in exceptional circumstances, all illustrations are retained by the publisher. Please note that the author is responsible for all statements made in his work, including changes made by the copy editor.

6.2 Early View (Publication Prior to Print)

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

6.3 Production Tracking

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

6.4 Accepted Articles

'Accepted Articles' have been accepted for publication and undergone full peer review but have not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process. Accepted Articles are published online a few days after final acceptance, appear in PDF format only (without the accompanying full-text HTML) and are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked. The DOI remains unique to a given article in perpetuity. More information about DOIs can be found online at <http://www.doi.org/faq.html>. Given that Accepted Articles are not considered to be final, please note that changes will be made to an article after Accepted Article online publication, which may lead to differences between this version and the Version of Record. The Accepted Articles service has been designed to ensure the earliest possible circulation of research papers after acceptance. Given that copyright licensing is a condition of publication, a completed copyright form is required before a manuscript can be processed as an Accepted Article.

Accepted articles will be indexed by PubMed; therefore the submitting author must carefully check the names and affiliations of all authors provided in the cover page of the manuscript, as it will not be possible to alter these once a paper is made available online in Accepted Article format.

6.5 Video Abstracts

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

7. OnlineOpen

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With Online Open, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see

http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper Online Open if you do not wish to. All Online Open articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

8. Copyright Assignment

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

For authors signing the copyright transfer agreement

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

CTA Terms and Conditions:

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing Online Open

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

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

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

Subsequently the final copyedited and proofed articles will appear either as Early View articles in a matter of weeks or in an issue on Wiley Online Library; the link to the article in PubMed will automatically be updated.