

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

Rafaela Varallo Palmeira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E NÍVEIS SÉRICOS DE
FERRITINA EM PACIENTES SOB TERAPIA DE HEMODIÁLISE**

Santa Maria, RS
2021

Rafaela Varallo Palmeira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E NÍVEIS SÉRICOS DE FERRITINA EM
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**.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Raquel Pippi Antoniazzi

Santa Maria, RS
2021

Palmeira, Rafaela Varallo
ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E NÍVEIS SÉRICOS DE
FERRITINA EM PACIENTES SOB TERAPIA DE HEMODIÁLISE /
Rafaela Varallo Palmeira.- 2021.
95 p.; 30 cm

Orientadora: Raquel Pippi Antoniazzi
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Odontológicas, RS, 2021

1. Periodontite 2. Cárie Dentária 3. Ferritina 4.
Doença Renal Crônica 5. Hemodiálise I. Pippi Antoniazzi,
Raquel II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, RAFAELA VARALLO PALMEIRA, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Rafaela Varallo Palmeira

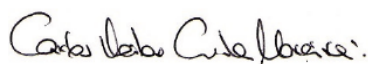
**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E NÍVEIS SÉRICOS DE FERRITINA EM
PACIENTES SOB TERAPIA DE HEMODIÁLISE**

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**.

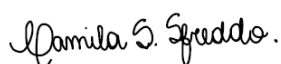
Aprovado em 30 de setembro de 2021:



Raquel Pippi Antoniazzi, Dra (UFSM)
(Presidente/Orientadora)



Carlos Heitor Cunha Moreira, Dr. (UFSM)



Camila Silveira Sfreddo, Dra (UFN)

Santa Maria, RS
2021

DEDICATÓRIA

*Dedico esse trabalho aos meus pais, **Marina Rosaura e Gilmar Afonso**, que me apoiaram desde início neste caminho e sempre me incentivaram a alcançar meus objetivos.*

AGRADECIMENTOS

Este é um dos momentos mais importantes da minha vida, o qual representa uma vitória, uma realização de um sonho planejado desde cedo. Antes, eu diria que é encerramento de um ciclo, mas hoje considero o início, um dos primeiros passos necessários para outras realizações. O caminho até aqui não foi fácil, por muitos momentos me questionei sobre essa escolha e hoje tenho certeza de que faria tudo novamente, pois foi indispensável para o meu crescimento pessoal e profissional. Chegar neste momento é gratificante, isso só foi possível pois, tive a sorte de ter pessoas que me ajudaram de diferentes formas até aqui.

À **Deus**, por seguir meus passos e iluminar o meu caminho.

Aos meus pais, **Marina Rosaura Varallo e Gilmar Afonso**, essa conquista só foi possível pelo apoio incondicional de vocês. Sempre me ensinaram que o estudo e a honestidade são uma das nossas maiores riquezas. Faltariam palavras para agradecer vocês, sempre abdicaram dos seus sonhos em prol dos meus. A minha mãe, em especial, que me incentivou diariamente pelas inúmeras ligações, sempre esteve presente, me escutando e fazendo com que eu não desistisse dos meus objetivos.

Ao meu irmão **Thiago Vinícius** por ser um exemplo de disciplina, dedicação e esforço para ultrapassar os obstáculos que a vida nos impõe. Por fim, sem a minha família, eu não conseguiria.

À minha orientadora, **Raquel Pippi Antoniazzi**, eu agradeço imensamente por todas as oportunidades que sempre me proporcionou, desde a graduação até aqui. Com certeza, a escolha pela periodontia e a vida acadêmica teve forte influência pela pessoa e profissional admirável que é. Obrigada por toda a paciência, foi mais que uma orientadora, sabemos que não foi fácil a realização desse trabalho e isso só foi possível pois sempre me ajudou em tudo. Obrigada por entender as minhas escolhas durante o mestrado e por todos os conselhos. Você é um exemplo de docente e pessoa, me sinto privilegiada de ter sido novamente tua orientada.

À **UFSM, professores do programa de pós-graduação em Ciências Odontológicas e aos professores da Periodontia**, que contribuíram de forma ímpar para o meu conhecimento. Em especial, ao professor Fabricio Batistin Zanatta, que foi um dos idealizadores desta pesquisa com pacientes renais e ter contribuído tanto para o desenvolvimento do artigo.

A todos os colegas do grupo de periodontia, vocês sempre me acolheram, antes mesmo de ingressar no mestrado. Obrigada por dividirem tanto conhecimento e estarem dispostos a ajudar as inúmeras vezes que precisei. Em especial, Leandro, que nunca mediu esforços para me auxiliar, desde atividades das disciplinas e neste trabalho. Gabriela, um achado tão significativo no mestrado, uma amiga querida, além das madrugadas pré-seminários, obrigada por todas as tuas palavras que me acalmaram muitas vezes.

Ao grupo dos orientados da Prof^ª. Raquel, Caroline Schöffner, Catiusse Crestani e Rafael Bortolaso. Muito obrigada Raquelitos, vocês são mais que colegas e sim amigos, que tornaram essa jornada tão mais leve. Rafael, amigo de longa data, me acompanhou muito antes dessa etapa, jamais imaginaria que seríamos colegas e que sorte poder dividir um dos momentos mais importantes contigo. Obrigada por tudo que tu já fizeste e faz por mim. Carol, tornou-se uma amiga, juntas aprendemos tanto e não falando somente em periodontia. Você foi incansável em me ajudar, apoiar e ouvir tanto nos momentos difíceis. Cati, obrigada por sempre me permitir aprender contigo e também ter sido um ombro amigo nesse caminho.

Ao grupo de coleta de dados, Carol, Leandro, Samantha e Danielli, agradeço por poder usufruir de frutos do trabalho de vocês. E ao Dr. Laércio Argenta, o qual não somente favoreceu a oportunidade para a pesquisa nesses pacientes, mas também, sempre com muita paciência sanou minhas dúvidas para que eu pudesse desenvolver meu trabalho.

À banca examinadora, **Professor Carlos Heitor e Professora Camila Sfreddo, Juliana Maier**, por terem aceitado a participar da banca avaliadora. Muito obrigada por contribuir com o meu trabalho e dedicarem seu tempo. É uma honra ter a oportunidade de aprender com vocês.

A professores especiais, **Renata Saraiva Guedes e Fernando Dellazana**, agradeço imensamente por todas as vezes que recorri a vocês e sempre fui muito bem acolhida. Com certeza, o dia que eu for professora, quero levar um pouco da humildade e a empatia de vocês.

As minhas colegas das disciplinas gerais, **Anna Luiza e Raquel** por terem se tornado grandes amigas, pelas nossas conversas e incentivos.

Aos meus amigos, obrigada por vocês entenderem as minhas ausências, por me deixarem dividir com vocês as não somente as alegrias, por terem sido um amparo quando precisei. Tenho sorte de ter tantas pessoas comigo, dentre elas, Eduarda Pogliã, Leticia Angonesi, Rafaela Massaiol, Gabriela Cassol, Fabricio Vieira e Daniel Zorzella.

E a **todos** que ligados diretamente ou indiretamente a realização desse sonho. Apenas gratidão, por tudo.

EPÍGRAFE

“A Vontade de Deus nunca irá levá-lo aonde a Graça de Deus não possa protegê-lo.”

Chico Xavier

RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E NÍVEIS SÉRICOS DE FERRITINA EM PACIENTES SOB TERAPIA DE HEMODIÁLISE

AUTORA: Rafaela Varallo Palmeira
ORIENTADORA: Raquel Pippi Antoniazzi

A periodontite possui um importante impacto inflamatório sistêmico, que parece exacerbar o agravamento na doença renal crônica (DRC). Marcadores inflamatórios sistêmicos de fase aguda são possíveis mediadores dessa associação. O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre periodontite e níveis de ferritina em pacientes submetidos a terapia de hemodiálise. Além disso, determinar a força de associação da periodontite combinada à cárie não tratada. Um estudo transversal avaliou 167 pacientes em estágio final de DRC. Examinadores calibrados realizaram o exame periodontal completo e o índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD). A carga de doença bucal foi determinada pela associação entre periodontite grave e cárie não tratada. Amostras sanguíneas foram coletadas da extremidade arterial do acesso vascular e analisadas quanto aos níveis de ferritina. A ferritina foi também categorizada em 300 ng/ml. Análise de regressão linear e Poisson foram utilizadas para verificar a associação entre condição bucal e ferritina. Os níveis de ferritina foram significativamente maiores nos pacientes com periodontite grave generalizada (356.80 ± 227.37 ng/ml) e aumentados quando combinados à cárie não tratada (456.17 ± 242.25 ng/ml) ($p < 0.05$). Após análise ajustada, pacientes com periodontite generalizada combinada com a cárie não tratada tiveram aproximadamente 2,6 vezes mais chance (OR = 2.59; IC 95% 1.39-4.83) de apresentar concentrações elevadas de ferritina sérica. Portanto, a periodontite grave está associada a maiores níveis de ferritina sérica e quando combinada a cárie não tratada, tais níveis parecem se agravar em pacientes adultos que encontram-se em estágio terminal de doença renal crônica. Conhecer as condições orais que podem influenciar negativamente no quadro da saúde geral dessa população é de suma importância, e favorece o desenvolvimento de futuras ações e estratégias em saúde bucal.

Palavras-chave: Doença Periodontal. Hiperferritinemia. Hemodiálise. Insuficiência Renal Crônica. Proteínas de Fase Aguda

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTITIS AND INCREASED SERUM FERRITIN LEVELS IN PATIENTS UNDER HEMODIALYSIS THERAPY

AUTHOR: Rafaela Varallo Palmeira
ADSIVER: Raquel Pippi Antoniazzi

Periodontitis has an important systemic inflammatory impact, which seems to exacerbate the chronic kidney disease (CKD). Acute-phase reactants are possible mediators of this association. The aim of the present study was to evaluate the association between periodontitis and ferritin levels in patients undergoing hemodialysis therapy. Furthermore, to determine the strength of association between periodontitis combined with untreated caries and ferritin levels. A cross-sectional study evaluated 167 end-stage renal disease patients. Calibrated examiners performed the complete periodontal examination and the decayed, missing and filled teeth index (DMFt). The burden of oral disease was determined by the interaction between severe periodontitis and untreated caries. Blood samples were collected from the arterial fistula of the vascular access and analyzed for ferritin levels. Ferritin was also categorized at 300ng/mL. Linear regression and Poisson analyzes were used to verify the association between oral condition and ferritin. Ferritin levels were significantly higher in patients with severe generalized periodontitis (356.80 ± 227.37 ng/mL) and increased when combined with untreated caries (456.17 ± 242.25 ng/ml) ($p < 0.05$). In the adjusted analysis, patients with generalized periodontitis combined with untreated caries were approximately 2.6 times more likely (OR = 2.59; CI 95% 1.39-4.83) to have elevated serum ferritin concentrations. Therefore, severe periodontitis is associated with higher serum ferritin levels and when combined with untreated caries, these levels seem to worsen in end-stage renal disease patients. The finding that oral conditions may negatively influence the general health of this population is of high importance, and favors the development of future actions and strategies in oral health.

Key- words: Periodontal Disease. Hyperferritinemia. Hemodialysis. Chronic Kidney Failure. Acute Phase Proteins

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Flowchart.....	56
--------------------------	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Categorias de taxa de filtração glomerular e albuminúria na Doença Renal Crônica:	22
----------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sumarização de estudos intervencionistas e observacionais de periodontite e ferritina em pacientes dialíticos.....	33
Tables -	Table 1.....	57
	Table 2.....	59
	Table 3.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DRC	Doença Renal Crônica
NIC	Nível de Inserção clínica
PS	Profundidade de Sondagem
IPV	Índice de Placa Visível
PCR	Proteína-C reativa
ISG	Índice de Sangramento Gengival
TFG	Taxa de filtração glomerular
DP	Doença periodontal
SS	Sangramento à Sondagem
PFA	Proteína de Fase Aguda
TNF	Fator de necrose tumoral
IL-6	Interleucina-6
HD	Hemodiálise
LPS	Lipossacarídeos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 <i>PERIODONTITE</i>	18
2.2 <i>CÁRIE DENTÁRIA</i>	20
2.3 <i>DOENÇA RENAL CRÔNICA</i>	20
2.4 <i>ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇA RENAL CRÔNICA</i>	22
2.5 <i>MARCADORES INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS DE FASE AGUDA</i>	25
2.5.1 <i>Ferritina</i>	26
2.6 <i>ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E FERRITINA EM DRC</i>	28
Tabela 1 - Sumarização de estudos intervencionistas e observacionais de periodontite e ferritina em pacientes dialíticos	32
3 OBJETIVOS	38
3.1 <i>OBJETIVO GERAL</i>	38
3.2 <i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	38
4 ARTIGO - SEVERE PERIODONTITIS COMBINED WITH UNTREATED DENTAL CARIES INCREASES SERUM FERRITIN LEVELS IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS THERAPY	39
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA	70
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	73
ANEXO C – ENTREVISTA AO PACIENTE	76
ANEXO D – FICHA DE EXAME PERIODONTAL	78
ANEXO E – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY	80

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A periodontite é uma doença inflamatória multifatorial crônica que se desenvolve em resposta imune devido ao biofilme disbiótico (PAPAPANOU et al., 2018). Caracteriza-se por perda progressiva dos tecidos de inserção e sustentação (PAPAPANOU et al., 2018) e se não tratada, pode levar a perda do dente (HELAL et al., 2019). Assim como a periodontite, a cárie dentária também acarreta danos irreversíveis ao indivíduo. A periodontite severa e a cárie não tratada são consideradas um grande problema de saúde pública e com alta prevalência, afetando gravemente 9,8% da população mundial (BERNABE et al., 2020) e 35,2% (KASSEBAUM et al., 2017), respectivamente. A lesão periodontal determina uma infecção e inflamação crônica sistêmica de baixo grau (LOOS; VAN DYKE, 2020), que pode estar associada ao agravamento da doença renal crônica (DRC) (CHOPRA; SIVARAMAN, 2019; FISHER et al., 2008).

A DRC é uma patologia que afeta a funcionalidade do rim por pelo menos três meses, conforme a diminuição de sua função, a doença será categorizada em estágios por meio da taxa de filtração glomerular. O dano renal pode avançar até 5 estágios, sendo este, o estágio de falha renal (LEVIN et al., 2013) e para a manutenção da vida do paciente, é necessário a realização de alguma terapia renal substitutiva (diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante do órgão) (CRUZ; CUNHA; SOUZA, 2014). A ocorrência de alguma patologia renal é alta, assim como sua mortalidade, estima-se que no ano de 2015, aproximadamente 1,2 milhões de pessoas tenham sido vítimas da doença (LUYCKX; TONELLI; STANIFER, 2018)

Revisões sistemáticas demonstraram uma maior prevalência e gravidade de periodontite em pacientes renais (CHAMBRONE et al., 2013; DESCHAMPS-LENHARDT et al., 2018; RUOSPO et al., 2014; ZHAO et al., 2018). Uma metanálise de estudos longitudinais demonstrou associação entre periodontite e risco aumentado de morte nessa população (ZHANG et al., 2017). Da mesma forma, a redução da inflamação e carga bacteriana pelo tratamento periodontal parecem melhorar a função renal (DA SILVA; ABREU; ESTEVES LIMA, 2021; DELBOVE et al., 2021). Diferentes mecanismos biológicos de associação têm sido explorados, apesar de ainda não estarem bem elucidados. A propagação contínua de bactérias e seus produtos da lesão periodontal para circulação sistêmica contribuindo para a disfunção renal de forma direta (CHOPRA; SIRAVAMAN., 2019) é um dos mecanismos, bem como, a produção local de citocinas pró-inflamatórias que atingem a circulação (KITAMURA et al., 2019), resultando em uma resposta inflamatória sistêmica com secreção de biomarcadores

de fase aguda importantes, como a proteína C-reativa (PCR) e ferritina (CHIELLE; RIGO, 2015).

A ferritina é uma proteína que também atua como um reservatório de ferro no organismo e tem funções benéficas como aumentar o armazenamento do ferro intracelular durante funções imunológicas (KELL; PRETORIUS, 2014; KOORTS; VILJOEN, 2007) e pode estar envolvida nestes mecanismos. A ferritina contribui para uma menor disponibilidade de ferro sérico para bactérias e outros microrganismos, otimizando os sistemas de defesa do organismo (MONTEIRO et al., 2000). Na presença de infecções, processos inflamatórios e alguns cânceres, seus níveis podem ser elevados, sendo estes relacionados a quantidade de ferro metabolicamente disponível, presença de estresse oxidativo e citocinas pró e anti-inflamatórias (MEANS, 2004).

Os tecidos periodontais inflamados e ulcerados persistentemente na periodontite, proporcionam a liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Interferon (INF) e lipossacarídeos (LPS), que atingem a circulação e podem estimular a síntese de ferritina, especialmente pelos hepatócitos no fígado e por macrófagos, resultando em uma resposta inflamatória sistêmica. Em níveis elevados, a ferritina determina uma menor disponibilização de ferro para a produção de células vermelhas, e contribui para o surgimento de anemia, fator de risco para complicações cardiovasculares, além do impacto negativo na qualidade de vida do paciente nefropata (HOSHINO et al., 2020; UEDA; TAKASAWA, 2018). Além disso, essa proteína aumenta paralelamente as citocinas, como a interleucina-6, considerada a reguladora central do processo inflamatório. IL-6 é preditora inflamatória de mortalidade cardiovascular na DRC (ZHANG et al., 2013). Portanto, a intensificação dos processos inflamatórios com a elevação dos níveis de ferritina, podem contribuir para disfunção endotelial renal, o que acarreta uma piora no quadro de saúde do paciente renal (BROTTO et al., 2011; CHOPRA; SIVARAMAN, 2019; MIHAI et al., 2018) e para maior mortalidade em pacientes de diálise (KALANTAR-ZADEH et al., 2005; KARABOYAS et al., 2018). A DRC também determina um estado hiperinflamatório com causas variadas e não bem esclarecidas. Os níveis de ferritina em pacientes em hemodiálise são maiores do que em estágios menos avançados da doença (PEROZINI et al., 2017), sendo associados a maior morbidade e mortalidade nesse grupo de doentes renais crônicos (KARABOYAS et al., 2018).

A periodontite foi associada ao aumento dos níveis de ferritina em indivíduos saudáveis em uma revisão sistemática (WU et al., 2020). Pacientes renais com periodontite apresentaram níveis maiores de ferritina comparados aos sem periodontite (CENGIZ et al., 2007; CHEN et

al., 2006) e reduções significativas da proteína após tratamento periodontal foram observadas (KADIROGLU et al., 2006; FANG et al., 2015).

A periodontite desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica, que pode ser associada ao aumento da ferritina e intensificação do agravo na função renal. Periodontites em estágios mais graves e generalizados são associadas com maior carga infecciosa e inflamatória sistêmica (SCHÖFFER et al., 2020). Nenhum estudo, segundo nosso conhecimento, avaliou a associação entre a carga de doença oral e níveis de ferritina em pacientes em estágio de falha renal, considerando variáveis de confusão. A hipótese do estudo é que a periodontite associada à carie não tratada pode exacerbar ainda mais os níveis de ferritina. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação de periodontite e a condição oral de cárie dentária não tratada e níveis séricos de ferritina em pacientes submetidos à terapia de hemodiálise.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PERIODONTITE

A periodontite é uma doença inflamatória multifatorial crônica que desenvolve-se devido ao biofilme disbiótico associado à suscetibilidade e ao desequilíbrio na resposta imune do hospedeiro (PAPAPANOU et al., 2018). Essa condição é considerada um problema de saúde pública, sendo a 6ª doença crônica mais prevalente no mundo (KASSEBAUM et al., 2014). Recentemente, uma revisão sistemática apresentou dados preocupantes de prevalência global de periodontite grave, estimando-se que 796 milhões de pessoas são portadoras dessa condição (BERNABE et al., 2020). No Brasil, a prevalência de periodontite crônica grave é 18,5% e parece variar nas diferentes regiões (KASSEBAUM et al., 2014). De acordo com o último levantamento epidemiológico de saúde bucal realizado, 18,2 % dos adultos entre 35 e 44 anos apresentaram PI (perda de inserção) de ≥ 4 mm. Já na faixa etária de 65-74 anos, a prevalência foi de 3,9%. Nas avaliações regionais brasileiras, para indivíduos entre 35 e 44 anos, a região sudeste (21,6%), centro-oeste (18,3%) e sul (12,9%) apresentaram as prevalências mais altas de PI ≥ 4 mm (SB Brasil 2010). Anteriormente, na região sul, dados observacionais mostram que 85% de indivíduos com idade entre 30-39 anos apresentavam periodontite com PI ≥ 4 mm (SUSIN et al., 2004), 17,4% e 50,4% dos indivíduos entre 14 a 29 anos, apresentaram PI ≥ 5 mm e PI ≥ 3 mm, respectivamente (SUSIN et al., 2011). Vettore; Marques; Peres, (2013) realizaram uma análise a partir do levantamento SB Brasil-2010 e observaram uma prevalência

de 15,3% de periodontite moderada a severa (presença de no mínimo um sextante com $PI \geq 4\text{mm}$ e um sextante com $PS \geq 4\text{mm}$).

A periodontite apresenta características clínicas e radiográficas, como perda de inserção, presença de bolsas periodontais, sangramento à sondagem (SS) e perda óssea alveolar (PAPAPANOU et al., 2018). De acordo com o critério estabelecido pela Academia Americana de Periodontia (AAP) e a Federação Europeia de Periodontia (EFP), após a identificação da doença, classifica-se de acordo com o estágio e grau. Para definir a complexidade, é levado em consideração a profundidade de sondagem, lesões de furca, mobilidades avançadas e a necessidade de reabilitação. O grau está relacionado com a evidência ou risco de progressão da doença, antecipam possíveis respostas à terapia periodontal e o efeito da periodontite na saúde sistêmica do paciente (CATON et al., 2018; TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018). A não interrupção do curso da doença poderá acarretar a progressão da perda dos tecidos de suporte, mobilidade e perda dentária, desequilíbrio oclusal, incapacidade mastigatória, bem como um impacto negativo na qualidade de vida em diferentes populações (FERREIRA et al., 2017; PAPAPANOU et al., 2018).

O agravamento da doença periodontal (DP) e sua repercussão local e sistêmica ocorre por diferentes mecanismos relacionados à interação de periodontopatógenos com um desequilíbrio na resposta imune do indivíduo. Inicialmente, as bactérias periodontais presentes no biofilme subgingival irão liberar lipossacarídeos e endotoxinas estimulando uma resposta tecidual, maior ulceração e permeabilidade epitelial, e conseqüentemente, aumento de bactérias e seus produtos circulantes na corrente sanguínea. A inflamação periodontal irá propiciar uma contínua produção de citocinas inflamatórias (IL-1, TNF-alfa, prostaglandina (PGE2), IL-6, entre outras) e, como resultado, a destruição dos tecidos de suporte e inflamação sistêmica crônica de baixo grau, por meio da liberação de proteínas de fase aguda (MEYLE; CHAPPLE, 2015).

A DP vem sendo relacionada cada vez mais relacionada com diversas doenças e mecanismos (MONSARRAT et al., 2016). Dentre as condições sistêmicas importantes, pode-se citar as doenças cardiovasculares e pulmonares, diabetes mellitus, osteoporose, anemia, DRC, entre outras (HUANG; CHAN; YOUNG, 2013; FANG et al., 2015; IWASAKI et al., 2016; LEDIĆ et al., 2013; RYDÉN et al., 2016; SIKKA et al., 2011). A periodontite parece ser um fator contribuinte para a piora da condição renal e proporcionar uma exacerbação do quadro inflamatório em indivíduos com DRC (CHOPRA; SIVARAMAN, 2019; FISHER et al., 2007; ZHANG et al., 2017).

2.2 CÁRIE DENTÁRIA

A cárie dentária é uma doença dinâmica, definida como uma disbiose mediada por biofilme, envolve microorganismos cariogênicos (*Lactobacilos (LB)* e *Streptococcus mutans (SM)*). Além disso, a doença é modulada pela dieta, dependente da frequência, consistência e qualidade do alimento. Cabe ressaltar, a cárie dentária tem etiologia multifatorial e não transmissível, determinada por fatores biológicos, psicossociais e ambientais. (FEJERSKOV et al., 2011; SHEIHAM; JAMES, 2015). É a doença bucal mais prevalente e acomete em média 3,5 milhões de pessoas no mundo (KASSEBAUM et al., 2017).

A progressão da doença cárie quando não interrompida pode atingir o tecido pulpar, causando alterações inflamatórias locais e uma inflamação crônica da polpa, podendo ocasionar o processo de necrose pulpar. As bactérias que atingem o tecido pulpar são capazes de migrar para a região apical e como resultado, um envolvimento sistêmico, tanto pela bacteremia, quanto pela liberação de citocinas inflamatórias (AGOSSA et al., 2021; PRESHAW et al., 2017; YU; ABBOTT, 2007). Outro fator importante é que a cárie dentária, assim como a periodontite, quando não tratada pode causar dor e problemas estéticos com a perda do elemento dental, problemas na função mastigatória, no estado nutricional e consequentemente na qualidade de vida (TONETTI et al., 2017).

Nessa perspectiva, recentemente, um estudo verificou a associação entre cárie não tratada e mortalidade. Indivíduos com cárie não tratada apresentaram um risco maior (HR: 1,33; IC 95%: 1,06-1,68) de mortalidade do que aqueles sem cárie (SADIQ et al., 2021). Além disso, esta associação também foi verificada em pacientes submetidos à terapia de hemodiálise (MIZUTANI et al., 2020). Alterações significativas nos níveis de ferritina salivar em crianças com cárie não tratada também já foram observadas na literatura (RAJKUMAAR; MATHEW, 2020).

2.3 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é um importante problema mundial de saúde pública (FUNG; TAMURA, 2016), devido à alta prevalência, impacto negativo na qualidade de vida (YAPA et al., 2020) e mortalidade (MORTALITY; COLLABORATORS, 2014; ALMUTARY; BONNER; DOUGLAS, 2013). A prevalência da DRC diferencia-se entre os países e pode estar associada

a questões sociais, econômicas, acesso aos serviços de saúde, além de comorbidades (WEBSTER et al., 2017). Em 2017, 9,1% da população mundial era portadora de DRC (BIKBOV et al., 2020). No Brasil, cerca de 552 pessoas por milhão de habitantes apresentam DRC (SESSO et al., 2016) e 112.000 pacientes estão em diálise (SBN, 2014).

A DRC possui diferentes etiologias e fatores associados, como diabetes mellitus, dieta, sobrepeso/obesidade, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, tabagismo, aumento da idade, glomerulopatias, inflamação sistêmica e outras condições (BUCHARLES; PECOITS-FILHO, 2009; COUSER et al., 2011; FILHO; JOSÉ; BRITO, 2006). Em algumas regiões do mundo, a causa de doença ainda permanece desconhecida (CORREA-ROTTER; WESSELING, 2014), sendo associadas a alguns fatores adicionais como, doenças infecciosas (HIV, hepatite B e C), uso de medicamentos tóxicos e exposição a metais pesados (JHA et al., 2013).

A DRC engloba um conjunto de processos fisiopatológicos associados à anormalidade da função do rim, sendo caracterizada pela perda funcional crescente e irreversível do órgão por pelo menos três meses, independente da causa (LEVEY et al., 2011). A taxa de filtração glomerular (TFG) constitui uma das principais medidas da função renal e é obtida pela quantidade total de fluido filtrado por todos os néfrons em funcionamento por unidade de tempo (WEBSTER et al., 2017). O diagnóstico de DRC é determinado de acordo com a TFG, quanto mais avançado o estágio, menor será a TFG (LEVEY; BECKER; INKER, 2015).

A classificação de Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO, 2012) determina 5 estágios para DRC (LEVIN et al., 2013), conforme o quadro 1. O estágio 5 é o mais severo, apresentando frequentemente o comprometimento de outros órgãos e acúmulo de resíduos metabólicos pela incapacidade de filtração renal e falência do órgão, tornando-se assim necessário uma terapia renal substitutiva (TRS) ou transplante renal para a sobrevivência do paciente (FACP et al., 2000; LEVEY et al., 2011). Além da TFG, a presença de albumina na urina também pode ser avaliada, pois em uma situação patológica o indivíduo irá filtrar menos e excretar proteínas demasiadamente (LEVIN et al., 2013).

Quadro 1. Categorias de taxa de filtração glomerular e albuminúria na Doença Renal Crônica:

Estágio:	TFG (ml/min/1,73m²)	Grau da doença:
1	≥90	Normal ou aumentada

2	60-89	Levemente diminuída
3 ^a	45-59	Levemente moderadamente diminuída a
3b	30-44	Moderadamente gravemente diminuída a
4	15-29	Gravemente diminuída
5	<15	Falência funcional renal
Estágio:	Albuminúria (mg/g)	Grau de doença
A1	Abaixo de 30 mg/g	Normal ou levemente aumentada
A2	30 – 300 mg/g	Moderadamente aumentada
A3	Acima de 300 mg/g	Gravemente aumentada

As TRS envolvem o tratamento dialítico, dentre esses, a diálise peritoneal ou hemodiálise. As terapias dialíticas variam na técnica de realização, entretanto, têm por objetivo comum a remoção dos excessos de fluídos e substâncias tóxicas do organismo (CAPLIN; ALSTON; DAVENPORT, 2013; NISTOR et al., 2015). A hemodiálise visa a depuração sanguínea de forma extracorpórea por meio de um acesso vascular (cateter ou fístula) e, no Brasil, caracteriza a terapia realizada por 90% da população com falha renal (SESSO et al., 2016). Os pacientes pertencentes de diálise apresentam alguns eventos adversos, como por exemplo, anemia, mal nutrição, espasmos musculares, redução do débito urinário, náuseas, alteração na cor da pele, inapetência, distúrbios do metabolismo do cálcio, hipertensão, edema, quadros inflamatórios, entre outros (JESUS et al., 2019). Frequentemente, indivíduos em hemodiálise apresentam um impacto negativo na qualidade de vida e um pior estado inflamatório, o qual favorece a ocorrência de severas consequências, associadas à riscos de mortalidade (AKCHURIN; KASKEL, 2015; YAPA et al., 2020).

2.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇA RENAL CRÔNICA

A associação entre periodontite e DRC está sendo cada vez mais explorada e é sustentada pela maioria das revisões sistemáticas. A literatura apresenta sete revisões

sistemáticas de estudos observacionais que verificam a associação de periodontite e DRC, sendo 6 destas com metanálise (CHAMBRONE et al., 2013; DESCHAMPS-LENHART et al., 2018; KAPELLAS et al., 2019; RUOSPO et al., 2014; ZHANG et al 2017; ZHAO et al., 2018). Ruospo et al. (2014) verificaram que pacientes em diálise apresentam periodontite mais grave comparados aqueles em estágios não dialíticos (31,6%, 56,8% respectivamente), entretanto, o risco de viés foi relativamente alto. Deschamps-Lenhardt et al. (2018), além da existência da associação entre as doenças, indicaram que a periodontite grave, exacerba a força de associação, (OR = 2,39, IC:1,70-3,36), permanecendo significativa após ajustes de fatores de risco de DRC. Zhao et al. (2018), visaram verificar a relação direcional e não direcional (DRC como desfecho) da periodontite e DRC e os resultados mostram que literatura direcional dessa relação é limitada. Diferentemente de Wallace; Shafique; Piamjariyakul, (2019) que encontraram uma associação e relação bidirecional de periodontite e DRC. Kapellas et al (2019), em uma metanálise, concluíram a partir de 9 estudos observacionais, 8 com alta qualidade metodológica, que pacientes com periodontite possuem 60% mais chance de desenvolver DRC quando comparados aos sem periodontite. Além disso, Zhang et al. (2017) demonstraram que a periodontite está associada a um risco elevado de morte nesses indivíduos, a partir de uma revisão baseada em 8 estudos de coorte, sendo 5 considerados com baixo risco de viés.

Revisões sistemáticas de estudos de intervenção que avaliaram o efeito do tratamento periodontal nos níveis de marcadores inflamatórios e função renal ainda são escassas, contudo, os resultados, em sua maioria convergem para resultados positivos. Chambrone et al. (2013) encontraram um efeito benéfico do tratamento periodontal sobre a função renal, porém, esses resultados foram obtidos a partir de três estudos não randomizados, caracterizando um alto risco de viés. Posteriormente, de maneira contrária, Zhao et al. (2019) sugeriram que não há suporte de evidências que defina esse efeito nos doentes renais. Recentemente, Deschamps-Lenhardt et al. (2018), Yue et al. (2020) e Delbove et al. (2021) concluíram que o tratamento da periodontite favorece a melhora na DRC, bem como o declínio da inflamação sistêmica. Em resumo, a literatura até o presente momento verifica de forma substancial a associação de periodontite e DRC e o tratamento periodontal não cirúrgico parece exercer uma redução importante nos níveis de marcadores inflamatórios, assim como uma melhora na função renal na maioria das revisões encontradas (CHAMBRONE et al., 2013; DELBOVE et al., 2021; DESCHAMPS-LENHART et al., 2018; YUE et al., 2020).

A periodontite e doença renal possuem um grau de cronicidade e também compartilham alguns indicadores/fatores de riscos em comum, como idade, tabagismo e diabetes mellitus (ALBANDAR; SUSIN; HUGHES, 2018; JOHANNSEN; SUSIN; GUSTAFSSON, 2014).

Diferentes mecanismos complexos permeiam a relação das duas doenças, porém, ainda não estão completamente elucidados. Os periodontopatógenos podem acessar a circulação sistêmica (bacteremia) por meio do epitélio ulcerado dos sítios periodontais, e seus produtos podem estimular a liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, prostaglandinas e outros (MEYLE; CHAPPLE, 2015). A partir disso, ocorre um aumento da carga bacteriana sistêmica e uma possível exacerbação da inflamação pré-existente nos rins (CASTILLO et al., 2007; SOUZA et al., 2005; STENVINKEL, 2002; TAKEUCHI et al., 2007).

Durante a inflamação renal, há a ativação de alguns receptores, como os semelhantes a Toll-like (TLR2), COX 1 e 2 e receptores de complemento (C5aR) (ABE et al., 2012; ARIYAMUTHU; NOLPH; RINGDAHL, 2013; CHOPRA; SIVARAMAN, 2019). A ativação do TLR é um dos possíveis mecanismos envolvidos na relação entre periodontite e inflamação renal, pois os lipossacarídeos (LPS) derivados da *P. Gingivalis* ativam o TLR2 e se acumulam no tecido renal, causando assim a ocorrência de danos diretos e indiretos no endotélio renal, capilares glomerulares, bem como outras células renais ((DESHPANDE; KHAN; GENCO, 1998; HUSSAIN et al. 2015; ISMAIL et al., 2015). A partir disso, leucócitos e células endoteliais dos glomérulos renais irão ser induzidos a produzir as citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF) e anti-inflamatórias (SAWA et al., 2014).

Além disso, sugere-se que o estresse oxidativo também seja um fator de ligação entre DP e DRC (SHARMA et al., 2021). A partir da presença dos periodontopatógenos, inicia-se uma série de eventos, eventos de defesa do hospedeiro, incluindo a ativação das células fagocitárias. Essas células atuam na defesa contra os patógenos, contudo, possuem uma fonte produtora de espécies reativas de oxigênio (ERO) e o processo de doença favorece uma ativação excessiva de tais células, acarretando assim um desequilíbrio na produção de ERO e danos teciduais (WADDINGTON; MOSELEY; EMBERY, 2000). Portanto, a periodontite exerce uma influência na saúde sistêmica do indivíduo e está associada à DRC (CHAMBRONE et al., 2013).

Diante disso, um processo inflamatório persistente é estabelecido e promovendo assim a síntese de proteínas de fase aguda. A periodontite exerce uma ação local e distal no indivíduo (KONKEL; O'BOYLE; KRISHNAN, 2019). E o impacto na disfunção renal pode acarretar danos específicos no tratamento da DRC, como a resistência a agentes estimulantes de eritropoietina (medicamentos utilizados na DRC que estimulam a medula óssea para fazer as células vermelhas do sangue), piora do estado inflamatório e anêmico (CHOPRA; SIVARAMAN, 2019; KSHIRSAGAR et al., 2007; PARASKEVAS; HUIZINGA; LOOS, 2008; RAMBOD; KOVESDY; KALANTAR-ZADEH, 2008).

2.5 MARCADORES INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS DE FASE AGUDA

A inflamação é uma reação complexa no organismo, pois envolve componentes celulares e moleculares, sendo estimulada quando o sistema imune inato detecta alguma injúria tecidual ou infecção (REA et al., 2018). Esse processo é necessário para reparo, remodelação e renovação dos tecidos e deve ocorrer de maneira regulada para que se tenha um equilíbrio no organismo do hospedeiro. Contudo, quando a resposta inflamatória é excessiva e persiste por um determinado tempo, essa inflamação local pode contribuir para uma inflamação sistêmica e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de outras condições e doenças (GERMOLEC et al., 2018).

Diversas doenças parecem promover uma inflamação crônica no organismo, dentre elas, síndrome metabólica, câncer, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, pulmonares, autoimunes, renais e periodontais (LIU et al., 2017). O processo inflamatório é dirigido por interações entre células e mediadores da inflamação, os quais geram a resposta de fase aguda, sendo essa, uma resposta inflamatória de caráter inespecífico.

As proteínas de fase aguda (PFA) são importantes parâmetros na resposta sistêmica diante da presença e evolução inflamatória e/ou infecciosa e comumente analisados em diferentes patologias. Esse grupo de proteínas (PFA) é composto por aproximadamente trinta proteínas plasmáticas, as quais são produzidas pelos hepatócitos no fígado e em processo de doença ocorre a alteração em suas concentrações, seja um decréscimo (PFA negativas) ou o aumento (PFA positivas) (CRISPE, 2016). O grupo das PFA negativas é constituído por pré-albumina, albumina, transferrina e alipoproteína alfa-1. Já, em uma parte do grupo de PFA positivas está a proteína C-reativa (PCR), amiloides A e P, fibrinogênio, haptoglobina e ferritina (GABAY; KUSHNER, 1999; GERMOLEC et al., 2018).

Essa alteração na concentração das PFA é estimulada por citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)(GABAY, C; KUSHNER, 1999) e essas possuem um papel essencial nas vias de inflamação local e sistêmica (BAKER, 2000; KANTARCI; HASTURK; VAN DYKE, 2015; KIM; AMAR, 2006). Em condições inflamatórias crônicas, como a periodontite e a DRC, os níveis de IL-6 elevam-se, levando a uma maior sobrevivência e crescimento de linfócitos e macrófagos que perpetuam no processo inflamatório (AKDIS et al., 2016; TURNER et al., 2014).

Sabe-se que pacientes com DRC possuem uma inflamação crônica sistêmica, diante disso, a presença de biomarcadores de inflamação tem sido fundamentais na prática clínica para

a identificação do risco de mortalidade em pacientes renais (KAYSEN, 2009). Entre as proteínas de fase aguda, a ferritina (PFA positiva) destaca-se como marcador inflamatório e de estoque de ferro e níveis aumentados dessa proteína estão associados com o aumento da mortalidade em pacientes sob terapia de hemodiálise (KARABOYAS et al., 2018; RAMBOD; KOVESDY; KALANTAR-ZADEH, 2008).

2.5.1 Ferritina

A ferritina foi descoberta por Victor Laufberger em 1937, sendo uma proteína importante na homeostase do ferro (Fe), assim como na resposta imune do hospedeiro. Mais especificamente, essa molécula está envolvida no processo de armazenamento intracelular, transporte e liberação do Fe para locais necessários (WANG et al., 2010). O Fe é um mineral vital nos mecanismos de transporte de oxigênio pela ligação com a hemoglobina, produção de células vermelhas, metabolismo energético, síntese e reparo do DNA, reações enzimáticas e oxidativas (LOPEZ et al., 2016). O Fe utilizado para as funções no organismo é adquirido principalmente pela dieta e degradação de hemácias envelhecidas (atividade realizada pelos macrófagos).

O corpo humano é capaz de armazenar Fe e parte deste estará ligado à ferritina, a qual é composta por 24 subunidades semelhantes que podem armazenar até 4500 átomos de Fe, em forma não tóxica e solúvel. Dentre os locais de armazenamento do Fe, estão as células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea, sendo que esse Fe é de fácil mobilização para os locais necessários do organismo (TORTI; TORTI, 2002). O seu transporte ocorre por meio da ligação com a proteína plasmática chamada transferrina (Tf), glicoproteína sintetizada no fígado, comumente conhecida como transportadora do Fe. Quando a Tf estiver carregada de Fe é possível mensurar o quanto há de ligação Fe-Tf por meio da saturação de transferrina. Em condições patológicas de sobrecarga de Fe, essa saturação pode ultrapassar 45%, bem como em condições de deficiência severa, nas quais os níveis podem ser inferiores a 20% (ELSAYED; SHARIF; STACK, 2016).

A ferritina é utilizada como marcador de estoques de ferro, e a maior parte da ferritina está no interior das células e uma pequena quantidade entra na circulação (ferritina sérica). Além disso, também é conhecida como uma PFA positiva e marcador de inflamação sintetizado no fígado. Apesar de sua elevação ainda ser inespecífica, algumas patologias parecem colaborar para tal condição, dentre elas, sobrecarga de ferro, neoplasias, doenças autoimunes, infecções

crônicas, doenças hepáticas, alcoolismo, neoplasias hemocromatose, doença de still, artrite reumatóide, esclerose múltipla e doença renal crônica (KALANTAR-ZADEH; KALANTAR-ZADEH; LEE, 2006; LOPEZ et al., 2016; LORCERIE et al., 2017).

Os processos que envolvem a ferritina e suas respectivas funções ainda são alvo de constantes estudos. Entre eles, sugere-se que na presença de inflamação, por meio de um mecanismo de defesa, ocorre a retenção do ferro (na forma de ferritina) no interior de macrófagos e hepatócitos (sequestro), a fim de restringir a disponibilidade do mesmo para o crescimento e sobrevivência dos patógenos (GANZ; NEMETH, 2009; HINTZE; THEIL, 2006) e também exerce atuação na proteção das células contra a produção de radicais livres (TORTI; TORTI, 2002). O sequestro (captação) do Fe pode levar a uma diminuição do ferro sérico e, como consequência, prejudicar a formação de células vermelhas (eritropoiese) na medula, fator que favorece a ocorrência de quadros anêmicos. Mundialmente, tal condição foi estimada em mais de meio bilhão de pessoas, sendo muito prevalente na DRC (KASSEBAUM et al., 2015) e é associada com maior risco de hospitalizações e morte nessa população (TOFT et al., 2020). Pacientes com DRC frequentemente são hiperinflamados e possuem a síntese de eritropoietina (EPO) afetada, visto que esse hormônio é sintetizado nos rins e tem função na regulação dos glóbulos vermelhos (BEGUM; LATUNDE-DADA, 2019).

Outro mecanismo relacionado à expressão aumentada de ferritina é por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias, IL-1, TNF, Interferon (INF) e lipossacarídeos (LPS) e a IL-6 (GERMOLEC et al., 2018). A IL-6 tem destaque nessa síntese, pois atua como componente regulador no processo inflamatório e atua como fator de morbimortalidade em doentes renais crônicos (ZHANG et al., 2013). Portanto, citocinas pró-inflamatórias são de extrema importância no mecanismo de síntese e modulação de ferritina, bem como no armazenamento de ferro corporal assim como um impacto na terapia e manejo de anemia (UEDA; TAKASAWA, 2018).

Estudos mostram uma associação positiva entre concentrações elevadas de ferritina e mortalidade em pacientes de diálise (KALANTAR-ZADEH et al., 2005; KARABOYAS et al., 2018). E pacientes com ferritina elevada associada aos níveis de PCR aumentados apresentam piores condições nutricionais e inflamatórias e hiporresponsividade à terapia com ferro e agentes estimulantes de eritropoiese (AEE), o que dificulta o tratamento de anemia (NASSAR; FISHBANE; AYUS, 2002; SINGH et al., 2007; UEDA; TAKASAWA, 2018). Além disso, pacientes em hemodiálise possuem concentrações de ferritina superiores quando comparados aos estágios pré-dialíticos (PEROZINI et al., 2017).

Atualmente, ainda há controvérsias quanto os valores de referência para a ferritina sérica. Diferentes diretrizes clínicas sugerem pontos associados à saturação de transferrina. Tais valores refletem fundamentalmente os estoques de ferro corporal e divergem para a população em geral saudável e indivíduos considerados inflamados. Uma das diretrizes mais recentes específica de DRC, *The Kidney Disease, Improving Global Outcomes (KDIGO 2012)*, estabelece valores normais de ferritina entre 500-800ng/ml, valores abaixo, considera-se deficiência de ferro e acima, sobrecarga. Para a saturação de transferrina, níveis mínimos de 20-30% são considerados normais. De forma distinta, recentemente a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, apresentou valores específicos para pacientes inflamados com variação para mulheres (150 -500ng/ml) e homens (200-500 ng/ml). Outras evidências sugerem, em média, limites de 300ng/ml e valores superiores considera-se como modestas elevações, que possivelmente, relacionam-se com inflamações (BEATON; ADAMS, 2012).

2.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E FERRITINA EM DRC

Uma revisão sistemática recente demonstrou que a periodontite foi associada ao aumento dos níveis de ferritina em populações saudáveis (WU et al., 2020). Em doentes renais crônicos essa relação também foi evidenciada (CHEN et al., 2006; CENGIZ et al., 2007), da mesma forma, reduções significativas nos níveis séricos de ferritina após o tratamento periodontal (KADIROGLU et al., 2006; FANG et al., 2015).

A plausibilidade biológica de uma ligação entre periodontite e níveis de ferritina na DRC ocorre a partir da lesão periodontal, que inicia um processo inflamatório local e, como resultado, citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2 e, principalmente, a IL-6, TNF- α , INF) e LPS são liberadas e adentram a corrente sanguínea (KITAMURA et al., 2019; MEYLE; CHAPPLE, 2015). Concomitantemente, estimulam a produção e liberação de proteínas de fase aguda, como PCR e ferritina (GERMOLEC et al., 2018). O desenvolvimento e progressão desse processo colabora para exacerbar a inflamação e piorar a condição renal (CHEN et al., 2006; CHOPRA; SIVARAMAN, 2019).

Um total de 11 estudos que avaliam a relação entre condições periodontais e ferritina em pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal foram encontrados, conforme tabela 1. Destes, 6 estudos de intervenção verificaram o efeito do tratamento periodontal sobre os níveis de marcadores inflamatórios, sendo, 3 ensaios clínicos controlados (KADIROGLU et al 2006; VILELA et al., 2011; TASDEMIR et al., 2018), 1 ensaio clínico randomizado (FANG et al.,

2015) e 2 séries de casos (SIRIBAMRUNGWONG; PUANGPANNGAM, 2012; SIRIBAMRUNGWONG; YOTHASAMUTR; PUANGPANNGAM, 2014)

Tasdemir et al. (2018) observaram que os níveis de ferritina no baseline eram maiores em pacientes com nefropatia diabética quando comparados a pacientes com apenas diabetes e aqueles saudáveis. Porém, os níveis de ferritina não alteraram em nenhum grupo após o tratamento periodontal. Vilela et al. (2011) conduziram um ensaio clínico controlado em portadores de periodontite e DRC fase de pré-diálise. Observaram reduções nos níveis de PCR, hepcidina e IL-6 em ambos os grupos e aumento de ferritina nos controles.

Siribamrungwong; Puangpanngam (2012) observaram um declínio nos níveis de PCR-ultrassensível (us-PCR) e albumina e sem alterações significativas na ferritina, em pacientes hemodialíticos após terapia periodontal. Posteriormente, em indivíduos sob diálise peritoneal, a condição de periodontite verificada por meio do PDI (*periodontal disease index*) e a perda de inserção apresentou correlação positiva significativa com os níveis de us-PCR e ferritina no baseline. Contudo, apenas a us-PCR teve um declínio estatisticamente significativo em sua concentração pós tratamento (SIRIBAMRUNGWONG; YOTHASAMUTR; PUANGPANNGAM, 2014). De forma oposta, Fang et al. (2015) em um ECR de pacientes em hemodiálise, encontraram, melhoras significativas sobre os níveis de IL-6, ferritina, albumina, creatinina, transferrina no grupo que recebeu tratamento subgingival. Achados esses que corroboram com um estudo anterior (KADIROGLU et al., 2006).

Cinco estudos transversais foram encontrados (CHEN et al., 2006; CENGIZ et al., 2007; NAGHSH et al., 2017; PEROZINI et al., 2017 e RODRIGUES et al., 2014), a maioria em hemodiálise, exceto Cengiz et al. (2007), em diálise peritoneal e Perozini et al. (2017), que abordou também estágios de pré-diálise. Dois estudos transversais (CENGIZ et al., 2007; CHEN et al., 2006;) observaram maiores níveis de ferritina em pacientes renais com periodontite severa comparados aos saudáveis ou com apenas gengivite. Chen et al. (2006) demonstraram correlação positiva entre os escores de placa bacteriana e sangramento gengival e os níveis de us-PCR e ferritina sérica, além de maiores níveis de ferritina em pacientes com periodontite grave comparados aos participantes sem periodontite. Já, Naghsh et al. (2017) observaram níveis significativamente menores de ferritina em pacientes renais com periodontite comparados aos sem periodontite.

Os estudos apresentam-se em um número reduzido e parecem apresentar um importante risco de vieses, devido a fragilidades metodológicas. O tamanho amostral dos estudos variou entre 32 a 102 indivíduos, exceto de Chen et al. (2006), que avaliou um número maior de participantes (n=253). Além disso, o cálculo amostral foi relatado na minoria dos estudos

(FANG et al., 2015, RODRIGUES et al., 2014; TASDEMIR et al., 2018; VILELA et al., 2011). Alguns estudos avaliaram as condições periodontais com exames parciais, utilizando o PDI (CHEN et al., 2006; KADIROGLU et al., 2006, SIRIBAMRUNGWONG; PUANGPANNGAM, 2012, SIRIBAMRUNGWONG; YOTHASAMUTR; PUANGPANNGAM, 2014) enquanto a maioria com exame periodontal completo (CENGIZ et al., 2007, FANG et al., 2015, NAGHSH et al., 2017, PEROZINI et al., 2017, RODRIGUES et al., 2014, TASDEMIR et al., 2018 e VILELA et al., 2011).

Além disso, os estudos categorizam sua amostra devido a condição de periodontite e outros de acordo com a DRC (PEROZINI et al., 2017; TASDEMIR et al., 2018; VILELA et al., 2011). Os critérios para definição de periodontite divergiram e/ou estavam ausentes nos diferentes estudos. A maioria dos estudos determinou periodontite a partir da escala do PDI (*periodontal disease index*) (0-6, a pontuação de ≤ 3 indica ausência de doença) (CENGIZ et al., 2007, CHEN et al., 2006; KADIROGLU et al., 2006, SIRIBAMRUNGWONG; PUANGPANNGAM, 2012 e SIRIBAMRUNGWONG YOTHASAMUTR; PUANGPANNGAM, 2014). Vilela et al., (2011) e Rodrigues et al., (2014) por meio da classificação de Page & Eke (2007). Fang et al. (2015) e Naghsh et al. (2017) pela Academia Americana de Periodontia (1999) e apenas Tasmemir et al. (2018) utilizou critérios descritos por Savage et al. (2009).

Poucos estudos realizaram a calibragem dos examinadores (CHEN et al., 2006, RODRIGUES et al., 2014, FANG et al., 2015 e PEROZINI et al., 2017, TASDEMIR et al., 2018) e apenas Rodrigues et al., (2014) e Perozini et al., (2017) relataram valores coeficiente de correlação intraclasse (ICC) e Kappa, respectivamente.

Portanto, a literatura ainda apresenta resultados distintos referentes a associação entre condição periodontal e níveis de ferritina em DRC. Dos estudos transversais, 2 encontraram uma associação positiva (CENGIZ et al., 2007; CHEN et al., 2006), 1 estudo associação negativa (NAGHSH et al., 2017), 1 não encontrou associação (RODRIGUES et al., 2014). Tais estudos não apresentaram os possíveis fatores confundidores, bem como análises de ajustes, exceto de Rodrigues et al., (2014). Além disso, a literatura carece de estudos de intervenção nessa temática e a grande maioria com resultados não significativos pós-tratamento. Entretanto, o ECR de Fang e colaboradores (2015), com alto rigor metodológico, observou que o tratamento periodontal proporcionou reduções significativas nos níveis de ferritina. Atualmente, é o único ECR, até nossa ciência, presente na literatura que abrange ferritina, em pacientes sob terapia hemodialítica, o que reforça essa relação. Ainda cabe ressaltar, a importância dessa temática e

a necessidade de realização de mais estudos metodologicamente adequados a fim de elucidar essa associação

Tabela 1 - Sumarização de estudos intervencionistas e observacionais de periodontite e ferritina em pacientes dialíticos

Autores, ano	Delineamento do estudo	Características da amostra	Grupos de comparação	Características metodológicas	Exames odontológicos avaliados e variáveis	Resultados
Kadiroglu et al (2006) <i>Blood Purif</i> Turquia	ECC/ 6 semanas	N=41 indivíduos em hemodiálise com terapia de eritropoietina humana. Critérios de exclusão: doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doença vascular e sinais de infecção sistêmica e local sem inflamação (exceto periodontite).	G1: 21 pacientes com alta PCR(>8 mg/l) (43.18 anos) G2: 20 pacientes com PCR normal(0,0 a 8,0 mg / l)(39.2 anos)	- Cálculo amostral, cegamento, calibração: NR - Definição de periodontite: <i>PDI (periodontal disease index)</i>	- IP, IG, PS - PDI - PCR, ESR, Ferritina, Leucócitos, Hb, Hematócrito, Cálcio, Fósforo, PTH, ALB, Colesterol	G1 (antes x pós tratamento perodontal) - Ferritina (ng/ml): 911,0 para 854,6 (p=0,001) - PCR(mg/l): 30,4 para 10,36 (p=0,001) - ESR (mg/l): 93,4 para 35,8 (p=0,001) - Hb (g/dl): 9,4 para 10,6 (p= 0,009) - Hematócrito (%): 28,2 para 32,0 (p= 0,008)
Vilela et al. (2011) <i>Clinical Science</i> Brasil	ECC/ 3 meses	N = 56 pacientes (periodontite crônica) Critérios de inclusão: - >18 anos - mínimo de 20 dentes naturais e sem lesão periapical - não ter recebido tto periodontal, anti microbianos ou anti inflamatórios nos últimos 6 meses. - não ter usado esteroides ou imunossupressores. Critério exclusão: - gravidez, lactantes, fumantes ou ex-fumantes em menos de 10 anos.	G1: 36 pacientes com DRC (média 53,17 anos) GC: 20 pacientes sem DRC (controle) (média 43,4 anos)	Cálculo amostral: baseado em Ide et al.,(2003)(intervenção) Cegamento e calibração: NR Definição de Periodontite: ≥2 dentes com PS ≥ 5mm , ≥ 1 sítio com NIC ≥ 6mm e Perda óssea (PO) radiográfica.	- Exame periodontal completo -IP, IG, ISG, PS, NIC (6 sítios), número de dentes - Radiografia periapical -Pro-hepcedina, Il-6, PCR-ult, Férrro Sérico, Tsat, Ferritina, Hb.	- Marcadores de inflamação e bioquímicos: Antes TTO x pós TTO periodontal G1 Prohepcedina (ng/ml): 166,24 para 153,29 (p<0,05) Il-6: 4,04 para 3,28 (p<0,01) PCR ult (mg/L: 6,18 para 4,08 (p<0,01) Ferritina (ng/dl) 180, 60 ±129 para 171,70 ±125 (p>0,05) G2 (grupo controle) Prohepcedina (ng/ml): 147,39 para 131,72 (p<0,01) Il-6: 2,95 para 2,09 (p<0,05) PCR ult (mg/l): 3,04 para 2,20 (p<0,05) Tsat (%): 33, 9 para 30,90 (p<0,05) Ferritina (ng/dl): 184 para 222 (p<0,05) Hb (g/dL): 13,3 para 14,10 (p<0,05)

Siribamrung wong; Puangpanngam (2012) <i>Renal Failure</i> Tailândia	Série de Casos /8 semanas	N = 30 pacientes (62,0) anos em hemodiálise regular avaliados antes e pós tratamento Critérios de inclusão: diálise adequada (Kt/v)	X	-Exame por um único examinador especializado. Calibração: NR Definição de Periodontite: <i>PDI (periodontal disease index)</i>	- IP, PDI - PCR, Ferritina, relação neutrófilos, Alb, creatinina, colesterol total, Hb, hematócrito, contagem total de leucócitos, Kt/v, dosagem de eritropoietina	Antes TTO x pós TTO periodontal - IP: 2,13 para 1,48 (p<0,001) - PDI: 3,53 para 2,22 (p<0,001) - Ferritina (ng/ml): 682,62 para 604,6 (p=0,7) - PCR ult (mg/L): 3,8 para 0,6 (p<0,001) - Alb (g/dl): 3,15 para 3,38 (p<0,001)
Siribamrung wong; Yothasamutr; Puangpanngam . (2014) <i>Therapeutic Apheresis and Dialysis</i>	Série de casos / 16 semanas	N = 32 pacientes (53,2) anos Tipo: diálise peritoneal regular, utilizando solução de dialisato. Critério Exclusão: -Pacientes com alguma malignidade, infecção sistêmica localizada/ peritonite no período de 1 mês anterior ao estudo.	X	-Exame por um único examinador especializado. Calibração: NR Definição de Periodontite: <i>PDI (periodontal disease index)</i>	-IP, PDI - Alb, PCR-ult, Ferritina, Tsat, colesterol total, Hb, fosfato, PTH, ESR	Correlações Baseline -PDI x Ferritina (r=0,65)(p<0,01) -PDI x PCR ult (r=0,56) (p<0,01) Pré x pós tratamento - IP: 1,68 para 1,12 (p=0,02) - PDI: 2,86 para 2,3 (p<0,01) - Ferritina (ng/ml): 303,06 para 244,27 (p=0,44) - PCR ult (mg/L): 2,93 para 2,21 (p=0,02)
Fang et al. (2015)/ <i>Journal of Clinical Periodontology</i> Brasil	ECR paralelo- follow-up 3 e 6 meses	N = 97 indivíduos em hemodiálise Critérios de Inclusão: pacientes que não tinham recebido tto periodontal anteriormente (12 meses), ter diagnóstico de Periodontite Crônica (classificação AAP-1999 PI > 1mm e ter pelo menos 16 dentes (excluindo 3º molares) Critérios de Exclusão: pacientes diabéticos, uso de ATB (últimos 3 meses), gravidez ou lactação; hospitalização, cirurgia ou transplante (últimos 3 meses)	(GI): 48 (53,71) anos TPNC (24hs) + IHO (GC): sem TTO: 49 (55,53) anos	Calibração: um examinador calibrado (não relata valor intra) - Cálculo amostral: presente - Cegamento: avaliador do desfecho cego para intervenção -Randomização: com lista numerada gerada Definição de periodontite: -Periodontite Crônica	- IP, IG, PS, SS, NIC, RG (6 sítios) Variáveis de desfecho: -Alb , PCR-ult; nPCR; TNF – a; IL-6; ferritina, Cr, linfócito, TF, TG, CT, HDL-C, LDL-C	Marcadores inflamatórios GI (média ± dp) (baseline, 3 e 6 meses, respectivamente) IL-6 GI : 5,47 ± 2,57; 4,42 ± 1,93; 4,30 ± 1,87 (p = 0,729; p = 0,005; p = 0,001, respectivamente) Ferritina GI: 625 ± 290,93; 531,5 ± 248,4; 494,91 ± 209,96 (p = 0,900; p = 0,0151; p = 0,002, respectivamente) Alb GI: 3,75 ± 0,29; 3,92 ± 0,30; 3,89 ± 0,32 (p = 0,606; p = 0,001; p = 0,001, respectivamente) PCR-ult (baseline, 3 e 6 meses) GI: 2,85; 2,08 para 2,19 (p = 0,004)

				(classificação AAP-1999 PI > 1mm e ter pelo menos 16 dentes (excluindo 3º molares)		
Tasdemir et al (2018) <i>International Urology and Nephrology</i> Turquia	ECC – 3 meses	N: 101 pacientes em diálise peritoneal (saudáveis, diabéticos, com nefropatia diabética) Critérios de inclusão: ≥15 dentes naturais, > 25 anos. -Não ter usado atb, anti inflamatórios em 6 meses anteriores. Critérios de Exclusão: -gravidez, lactantes, tto periodontal em 6 meses prévios ao estudo, passado ou atual fumante e consumo de álcool	Grupo I: saudáveis Grupo II: diabéticos Grupo III: com nefropatia diabética Critérios para determinar as condições: -Periodontite crônica: critérios descritos por Savage et al. 2009: presença de 5 dentes ou mais com 1 sítios de PS ≥ 5mm. NIC ≥ 2mm, e a presença de SS.	-Único examinador calibrado -Cálculo amostral: Baseado no estudo do Fang et al., (2015) usando dados relativos à diferença média e desvio padrão (DP) entre o nível de IL-6 dos pacientes com DRC durante o período experimental. -Cegamento: NR -Randomização: eletrônica, alocação para os grupos(envelope pardo)	- IG, IP, PS, SS (+ a %), RG, NIC, CPOD - radiografia periapical e panorâmica - sexo, hábitos de higiene, IMC, colesterol total, HDL, LDL, hemoglobina glicada, glicose, insulina, Alb, creatinina, ureia nitrogenada, PTH, cálcio, fósforo sérico, ácido úrico, Hb TNF- alfa, (PTX-3), IL-6, PCR, ferritina.	Feritina (mediana) baseline: p < 0.001 Grupo I: 47 (31–72) Grupo II: 52 (10-117) Grupo III: 281 (176–558) Ferritina Pós TTO periodontal Não houve redução significativa em nenhum grupo TNF-α baseline x TNF-α Pós TTO periodontal Grupo I: 12,6 (10,1- 14,75) x 10,9 (8,1 – 13,5) p = 0,022 Grupo II: 12,8 (10,5 – 16,8) x 10,2 (6,1 – 15,2) p = 0,037 Grupo III: 33,9 (31,5 – 43, 2) x 27,7 (21,3 – 29,8) p<0,001 Reduções de marcadores inflamatórios no Grupo III baseline x Pós TTO periodontal PTX-3: 8,8 (5,3- 15,7) x 5,1 (3,3 – 14,0) p <0,001 IL-6: 3,8 (2,4-7,7) x 3,3 (2,5 – 4,8) p < 0,001 PCR-ult: 21,0 (5,1 – 43,7) x 4,8 (3,4 – 18,0) p < 0,001
Chen et al (2006) / <i>American Journal of Kidney Diseases</i> Taiwan	Transversal	N = 253 pacientes em hemodiálise (58,8) anos - 117 homens - 136 mulheres Critérios de inclusão: - ter mínimo de 4 dentes	- Sem periodontite: (saúde/gengivite)- 49 - Periodontite: Inicial - 55 Moderada - 98 Severa - 51	- único examinador Cálculo amostral, calibragem, controle de vieses, fatores de confusão: NR	- IP, IG, PDI - Alb, ureia nitrogenada (BUN), Cr, contagem absoluta de linfócitos, transferrina, PCR, colesterol total, idade, tempo de diálise, fumo, diabetes	Ferritina (ng/l)(média ±dp) Sem periodontite (507,5 ± 42.2) X Periodontite severa (724,1 ± 84.9): (p = 0.020) PCR (mg/ l)

		<p>Critérios de Exclusão: malignidade, doença infecciosa óbvia, hospitalização, cirurgia ou transplante renal dentro de nos 3 meses anteriores</p>		<p>Definição de Periodontite: <i>PDI (periodontal disease index)</i></p>		<p>Sem periodontite (1, 96) X Periodontite severa (4,42): (p = 0,020): p = 0,008</p> <p>Correlações PDI x Ferritina: r = 0,220, p = 0,01</p> <p>Correlações PDI x PCR: r = 0,212, p = 0,01</p>
<p>Cengiz et al (2007) <i>J Periodontol</i> Turquia</p>	<p>Transversal</p>	<p>N = 110 pacientes em terapia continuada de diálise peritoneal</p> <p>-56 homens - 54 mulheres</p> <p>-Critérios de inclusão: mínimo de 4 dentes.</p> <p>-Critérios de exclusão:</p> <p>Histórico de doença coronariana ou cerebrovascular, hipertensão descompensada, diabetes, malignidade, fumo, história e/ou presença de infecções óbvias (exceto periodontite), hospitalização, transplantados, atb's sistêmicos precedendo 3 meses e tratamento com alguma medicação que afetasse os níveis de marcadores inflamatórios e lipídicos. Ter realizado hemodiálise antes.</p>	<p>- Sem periodontite: (saúde/gengivite)- 20</p> <p>- Periodontite: Inicial - 16 Moderada - 24 Severa - 50</p>	<p>Cálculo amostral, calibragem, controle de vieses, fatores de confusão. NR</p>	<p>- IP, IG, PS e NIC (6 sítios), número de dentes - PDI</p> <p>- Triglicérides (TG), colesterol total (TC), HDL, LDL, PCR ult, homocisteína, Alb, ureia nitrogenada, PTH (patatormonio), cálcio, fosforo, Transferrina, ferritina, creatinina, idade, hematócritos, tempo de diálise</p> <p>Definição de Periodontite: <i>PDI (periodontal disease index)</i></p>	<p>- Sem periodontite X Periodontite severa Média ± dp</p> <p>Ferritina (ng/l): 456,4 ± 9,8 X 653, 2 ± 6,1 (p < 0,001)</p> <p>PCR ult (mg/L): 17,9 ± 0,5 x 28,3 ± 0,3 (p < 0,001)</p>
<p>Rodrigues et al., 2014 <i>J Clin Periodontol</i> Brasil</p>	<p>Transversal</p>	<p>N= 96 pacientes em terapia de hemodiálise - 45 homens - 51mulheres</p> <p>Critérios de inclusão: - >18 anos, com pelo menos 6 meses de hemodiálise, mínimo de 16 dentes em boca.</p>	<p>Com periodontite X Sem periodontite</p>	<p>Cálculo amostral: estimativas da media e DP (desvio padrão) de ferritina sérica (maximizada na amostra) em pacientes com DP (227,7/ 76,7) e sem DP (306,3/142,3)</p>	<p>- IPV, IG, PS, NIC e ISG</p> <p>Independentes: periodontite</p> <p>Dependentes: Alb, fósforo, creatinina, transferrina, ferritina, cálcio, potássio e níveis de hemoglobina sérica.</p>	<p>Com periodontite x Sem periodontite</p> <p>Média ± dp</p> <p>Albumina (g/dl): 3,44 ± 0,44 x 3,78 ± 0,31 (p = 0,021)</p> <p>Ferritina (ng/dl): 227,7 ± 76,7 X 306,3 ± 142,3 (p = 0,185)</p> <p>Fósforo (mg/dl): 5,02 ± 1,19 X 6,25 ± 1,72 (p = 0,024)</p>

		<p>Critério de Exclusão: -diabetes descompensado, ter realizado tto periodontal (menos de 6 meses) e edêntulo.</p>		<p>Cegamento: NR</p> <p>Calibragem: único examinador - ICC: PS(0,87) e NIC (0,83)</p> <p>Controle de vieses: análise ajustada</p> <p>Fatores de confusão: idade, fumo, hipertensão, gênero, hipoalbumemia (modelo 1) e no modelo da hip 2 (hiperfosfatemia)</p>	<p>Critérios para determinar periodontite:</p> <p>-Classificação de periodontite por Page e Eke, (2007) : pelo menos 2 sítios interproximais em dentes diferentes com NIC $\geq 4\text{mm}$ e/ou PS $\geq 5\text{mm}$</p>	<p>-Periodontite X hipoalbuminemia (OR = 9,10, p= 0,006)</p> <p>-Periodontite X hiperfosfatemia (OR = 0,21, p = 0,010)</p>
<p>Naghsh et al (2017) <i>Open Dent J.</i></p>	Transversal	<p>N = 57 pacientes em hemodiálise (47,9) anos</p> <p>- 37 homens</p> <p>- 20 mulheres</p> <p>Critérios de Inclusão: - >18 anos, mínimo de 6 dentes, sinais de inflamação periodontal, mínimo 6 meses de hemodiálise.</p> <p>Critérios de Exclusão: problemas de tireóide, tumor, Alzheimer, diabetes, artrite reumatoide, pacientes com histórico de bisfosfonatos, esteroides ou contraceptivos, uso de atb, anti inflamatórios nos últimos 3 meses, grávidas e lactantes.</p>	<p>Gengivite X Periodontite</p>	<p>Cálculo amostral, cegamento, calibragem, controle de vieses, fatores de confusão : NR</p>	<p>- PS, IP, ISG, IG e NIC (exceto 3^o molares)(4 sítios)</p> <p>-Alb, cálcio, fósforo, hemoglobina, ferritina, creatinina e cistatina C</p> <p>- variáveis independentes: periodontite e gengivite</p> <p>-Definição de Periodontite: AAP: 2 sítios com NIC $\geq 4\text{mm}$ interproximal ou mínimo de 2 sítios interproximais PS$\geq 5\text{mm}$ em dentes diferentes.</p>	<p>Gengivite x Periodontite: Média \pm dp</p> <p>Albumina: $4,14 \pm 0,54 \times 3,83 \pm 0,32$ (p = 0,02) Ferritina: $577,63 \pm 60,54 \times 378,07 \pm 87,38$ (p = 0,043)</p> <p>NIC (mm) correlacionado em pacientes com Periodontite: Cálcio (p= 0,046, r = 0,45) Fósforo (p = 0,037, r = 0,47) Creatinina (p = 0,02, r = 0,6) Cistatina C (p = 0,013, r = 0,62)</p>
<p>Perozini et al (2017) <i>Int J Dent. Brasil</i></p>	Transversal	<p>Nº: 102 indivíduos entre 24 e 80 anos, com DRC</p> <p>Exclusão: - ter recebido tto periodontal nos últimos 6 meses, antibióticos 72h</p>	<p>De acordo com a classificação da DRC: - (EG)(estágio inicial): 44 (estágio 1-2)</p>	<p>-Cálculo amostral: NR</p> <p>-Cegamento: cego para a condição médica do paciente</p>	<p>-PS, NIC, IG, IP (6 sítios), número de dentes perdidos.</p> <p>- PCR, Fibrinogênio, ferritina, triglicerídeos, creatinina</p>	<p>NIC (perda inserção)(mm): (p<0,0364)</p> <p>EG: $3,29 \pm 1,41$ PDG: $4,30 \pm 1,65$ HDG: $4,05 \pm 2,04$</p>

		antes os exames perio, soro + para HIV, Hepatite C ou hepatite B	- (PDG)(pré dialise): 30 (estágio 3-4) - hemodiálise (HDG) :28 (estágio 5)	-Calibragem: único examinador periodontista. Kappa PS:0,83 NIC: 1,0 -Controle de vieses: NR -Fatores de confusão: diabetes e hipertensão (não mostra o ajuste)	Definição de periodontite: NR	Níveis de Ferritina: (p<0,001) EG: 134.3 ± 39.6 PDG: 218.1 ± 145.8 HDG: 1004.0 ± 952.1
--	--	--	--	--	-------------------------------	---

Legenda: AAP: Academia Americana de Periodontia; Alb: albumina; Atb: antibiótico; Cr: creatinina; CT: colesterol total; DRC: doença renal crônica; ECC: ensaio clínico controlado; ECR: ensaio clínico randomizado; ESR: dosagem eritropoietina; GC: grupo controle; GI: grupo de intervenção; Hb: hemoglobina; HDL-C: lipoproteína de alta densidade colesterol; IMC: índice de massa corporal, IG: índice gengival; IL-6: interleucina-6; IP: índice de placa; IPV: índice de placa visível; ISG: índice de sangramento gengival; ; LDL-C colesterol de lipoproteína de baixa densidade; NIC: nível de inserção clínica; NR: não relatado; PCR-ult: proteína c-reativa ultrasensível ; PDI: *Periodontal disease index*; PS: profundidade de sondagem; PTH: paratormônio; PTX-3: pentraxina-3; RG: recessão gengival; TG: triglicerídeos; TNF – α : fator de necrose tumoral – alfa; Tsat: saturação de transferrina; TPNC: terapia periodontal não cirúrgica, TTO: tratamento

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre periodontite e níveis de ferritina em pacientes submetidos a terapia de hemodiálise no município de Santa Maria – RS.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a associação entre periodontite e os níveis séricos de ferritina, ajustando para possíveis fatores confundidores.
- Determinar a associação entre os níveis séricos de ferritina e a gravidade e extensão de periodontite.
- Determinar a força de associação da periodontite grave combinada á cárie não tratada e níveis de ferritina.

**4 ARTIGO - SEVERE PERIODONTITIS COMBINED WITH UNTREATED
DENTAL CARIES INCREASES SERUM FERRITIN LEVELS IN PATIENTS
UNDERGOING HEMODIALYSIS THERAPY**

Este artigo será submetido ao periódico Journal of Clinical Periodontology, Wiley, ISSN: 1600-051X. As normas para publicação estão descritas no anexo E.

Severe periodontitis combined with untreated dental caries increases serum ferritin levels in patients undergoing hemodialysis

Rafaela Varallo Palmeira*, Caroline Schöffner*, Leandro Machado Oliveira*, Laércio Cassol Argenta*, Fabricio Batistin Zanatta*, Raquel Pippi Antoniazzi*

*Postgraduate Program in Dentistry Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

Corresponding Author:

Raquel Pippi Antoniazzi (✉)

Department of Stomatology, School of Dentistry, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Brazil. Av Roraima 1000 – Bairro Camobi - 97105-900- Santa Maria - RS / Brazil; Tel: +55(55)3220-9210.

Email: raquelantoniazzi@hotmail.com

Running Title: Periodontitis and hemodialysis

Keywords: cross-sectional study, periodontal disease, dental caries, chronic kidney disease, ferritins.

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 association between isolated/combined severe periodontitis and untreated dental caries and ferritin in adults with end-stage renal disease (ESRD). **Materials and Methods:** One hundred sixty-seven adults undergoing hemodialysis for ESRD participated in the study. Burden of oral disease was defined as the combination of severe generalized periodontitis (SGP) and untreated dental caries (UDC). A full-mouth periodontal examination was performed along with the determination of caries experience (Decayed Missing Filled Teeth index). Ferritin levels were measured in blood samples. **Results:** Serum ferritin levels were significantly higher in individuals with SGP (356.80 ± 227.37 ng/mL) and even higher when combined UDC (456.17 ± 242.25 ng/mL) after adjustment ($p=0.037$). 52.7% of individuals had ferritin >300 ng/mL. In the adjusted analysis, individuals with SGP were 2.14-fold more likely to have serum ferritin levels higher than 300 ng/mL in comparison to their counterparts. Adults with SGP combined with UDC were 2.59-fold more likely to have high ferritin levels (prevalence ratio = 2.59; 95% confidence interval: 1.39-4.83). **Conclusions:** Severe periodontitis is associated with higher ferritin levels. The disease burden imposed by periodontitis combined with dental caries may further increase ferritin levels in adults with end-stage renal disease.

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: Oral infections may affect systemic levels of inflammatory markers in patients with end-stage renal disease. The association between the burden of oral disease (periodontitis and untreated caries) and serum ferritin has not been evaluated in this population.

Principal findings: The inflammatory burden imposed by severe periodontitis combined with untreated caries may further increase ferritin levels in adults with end-stage renal disease.

Practical implications: Achieving periodontal health may reduce serum ferritin levels, improving the prognosis of chronic kidney disease as well as reducing complications and treatment costs related to end-stage renal disease in adults.

Introduction

Periodontitis is a chronic inflammatory disease with a multifactor etiology. The estimated global prevalence is around 10% for severe forms, but mild and moderate forms affect more than 50% of the world population (Bernabe et al., 2020; Eke, Borgnakke, & Genco, 2020). The term chronic kidney disease (CKD) regards all adverse conditions that affect kidney

functioning for at least three months and is classified into five stages of severity, the last stage of which is the most severe (stage 5), involving kidney failure and the need for replacement therapy (peritoneal dialysis, hemodialysis or organ transplantation) (Levin, Bilous, Coresh, & Francisco, 2013). CKD is also considered a public health problem, as the global prevalence of this condition is approximately 13% (Lv & Zhang, 2019).

Systematic reviews have demonstrated that periodontitis is associated with CKD (Deschamps-Lenhardt, Martin-Cabezas, Hannedouche, & Huck, 2018; Kapellas, Singh, Bertotti, Nascimento, & Jamieson, 2019) as well as an increased risk of death in these patients (Zhang, Jiang, Sun, & Chen, 2017). Periodontitis is independently associated with end-stage renal disease (ESRD) (Kapellas et al., 2019; Ruospo et al., 2014) and may exert a negative influence on the prognosis (Zhang et al., 2017). Likewise, the reduction in inflammation and bacterial load through periodontal treatment improves kidney function (Delbove et al., 2021).

Oral infections produce significant increases in systemic inflammatory responses, which are measured by levels of cytokines and acute-phase reactants (Agossa, Roman, Gosset, Yzet, & Fumery, 2021; Loos & Van Dyke, 2020; Yu & Abbott, 2007). The mechanisms that link ESRD to periodontitis are not fully understood but are likely related to chronic low-grade systemic inflammation resulting from poor periodontal status (Loos & Van Dyke, 2020). Among inflammatory markers, ferritin is an acute-phase protein that affects immune function by assisting serum bacteriostatic and bactericidal systems (Kell & Pretorius, 2014; Monteiro et al., 2000). Ferritin levels are significantly higher in patients with ESRD than those in less advanced stages of the disease (Perozini et al., 2017) and are associated with greater morbidity and mortality in patients with ESRD (Karaboyas et al., 2018). Ferritin reflects the iron stock of the body and is an inflammatory biomarker (Kell & Pretorius, 2014). At high levels, ferritin reduces the availability of iron for erythropoiesis and contributes to the emergence of anemia, which is a risk factor for cardiovascular complications (Hoshino et al., 2020; Ueda & Takasawa, 2018). Furthermore, interleukin-6 increases levels of ferritin. Interleukin-6 is considered a central regulator of the inflammatory process and is an inflammatory predictor of cardiovascular mortality in CKD (Zhang et al., 2013). Thus, the intensification of infectious/inflammatory processes and oxidative stress can increase ferritin levels, possibly contributing to kidney endothelial dysfunction, which is an important mechanism of a worse health status in such patients (Li et al., 2021; Sharma et al., 2021).

Periodontitis was associated with increased ferritin levels in healthy individuals (Wu et al., 2020). In individuals with CKD, high levels of inflammatory biomarkers, such as ferritin,

can contribute to kidney damage (Karaboyas et al., 2018; Li et al., 2021). However, epidemiological data have revealed contradictory findings. Rodrigues et al. (2014) found no association between periodontitis and ferritin, whereas other researchers have reported significantly lower (Naghsh, Sabet, Vahidi, Mogharehabet, & Yaghini, 2017) or higher (Cengiz, Bal, Gökçay, & Cengiz, 2007; Chen, Chiang, Chan, Hung, & Huang, 2006), ferritin levels in individuals with CKD. Moreover, ferritin levels seem to reduce after periodontal treatment (Fang et al., 2015; Kadiroglu, Kadiroglu, Sit, Dag, & Yilmaz, 2006). In theory, the greater severity and extent of periodontitis leads to a greater global inflammatory burden (Schöffner, Oliveira, Santi, Antoniazzi, & Zanatta, 2021). Untreated dental caries may also contribute to systemic inflammation due to the response of dental pulp to microorganisms in carious tissue and their migration to the periapical area (Yu & Abbott, 2007).

The mechanisms underlying the pathophysiology that links oral disease and ESRD are complex and likely involve several molecular and cellular pathways. A better understanding of these associations may assist in improving the prevention and treatment of ESRD. To the best of our knowledge, no previous study has evaluated the association between the burden of oral disease (periodontitis plus dental caries) and ferritin levels in patients with ESRD. The hypothesis of the present investigation is that individuals with concomitant periodontitis and dental caries have higher ferritin levels. Therefore, the aim of this study was to evaluate the association between isolated/combined severe periodontitis and untreated dental caries and ferritin levels in patients with ESRD.

Materials and Methods

Participants and study design

A cross-sectional study was conducted from January to August 2018 involving patients with ESRD undergoing regular hemodialysis (HD) in the city of Santa Maria, which receives referral patients for HD from public and private hospitals in 32 smaller cities in the central region of the state of Rio Grande do Sul in southern Brazil. Two clinics (Caridade Hospital e Casa de Saúde Hospital) are the only healthcare units in the city that offer HD for patients with ESRD. All eligible patients with ESRD at these two clinics were invited to participate in the study. The

eligibility criteria were age older than 18 years, having more than five teeth and the absence of neoplasms. All patients underwent HD for four hours three times per week. The present investigation received approval from the institutional review board of the Federal University of Santa Maria (UFSM), Brazil (protocol: 2.429.552/4.806.907). All participants received clarifications regarding the objectives and signed a statement of informed consent. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The sample size was calculated based on the mean difference in serum ferritin levels between individuals unexposed (196.2 ± 100.0 ng/mL) and exposed (265.1 ± 142.5 ng/mL) to periodontitis, a 5% significance level, 90% statistical power and 1:1 ratio of exposed to unexposed individuals (Guo, Yang, & Feng, 2018). Adopting a two-tailed hypothesis test, a minimum sample of 134 participants was required.

Data collection

Interviews were conducted by four trained researchers with the aid of a questionnaire to collect data on demographic/socioeconomic characteristics, lifestyle, medical history, smoking, alcohol consumption and oral hygiene. Comorbidities, time on dialysis and body mass index (BMI) were collected from the medical records at the clinics.

Periodontal status was determined using a six-site full-mouth periodontal examination, excluding third molars. Probing depth (PD), clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BOP) were recorded. All measurements were performed by four calibrated examiners (C.S., D.S., L.M.O. and S.S.S.) with the aid of a Williams periodontal probe. After the examination, all dental surfaces (distal, buccal, mesial, lingual/palatal and occlusal) were examined for dental caries (World Health Organization, 1997). All tests were performed during the HD session in a portable dental chair with relative isolation and artificial light.

Training and calibration

Four examiners (C.S., D.S., L.M.O. and S.S.S.) were trained and calibrated prior to data collection. An experienced examiner (A.P.G.) was considered the “gold standard” during the calibration process. Intra- and inter-examiner reproducibility for PD and CAL was assessed at a minimum of 1000 sites with a one-hour interval. Inter-examiner calibration involved the evaluation of 20 individuals, with each of the four examiners assessing two quadrants in the

same patients ($K = 0.83-0.98$). Intra-examiner reproducibility was determined by repeated measurements in subjects across the mouth ($K = 0.83-0.96$). For the diagnosis of dental caries, the examiners were trained using clinical images.

Biochemical markers - ferritin

Blood samples were collected from the arterial end of the vascular access following the guidelines of the World Health Organization (World Health Organization, 2010). All blood samples were collected in the same month as the clinical examination. Laboratory tests for serum ferritin, blood count (absolute count of lymphocytes, neutrophils and platelets), serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was performed and analyzed by the Clinical Analysis Laboratory (Santa Maria, Brazil). The methods employed were chemiluminescence (Atellica-Siemens), KX21N (Sysmex), colorimetry (Miura, Kovalent) and immunoturbidimetry (Miura, Kovalent), respectively. Ratios of neutrophils/lymphocytes and platelets/lymphocytes were obtained from the division of the total number of neutrophils and platelets by lymphocytes. The analytical sensitivity of ferritin was 0.5 ng/mL.

Data analysis

Data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 23, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The continuous serum ferritin level was considered the primary endpoint and dichotomized as ≤ 300 and > 300 ng/mL (Beaton & Adams, 2012). Linear and Poisson with robust variance regression models were used to determine associations between the independent variables and ferritin levels. All variables with a value of P-value < 0.20 in the bivariate analysis were incorporated into the multivariate model. The stepwise backward procedure was used to select variables with a higher P-value, which were removed from model one by one until only those with a P-value < 0.05 remained. For analytical purposes, the independent variables were categorized as follows: age in years (≤ 60 or > 60), sex (female or male), monthly family income [≤ 1.3 or > 1.3 times the Brazilian minimum wage (BMW)], BMI (< 25 kg/m² - normal, 25-30 kg/m² - overweight, > 30 kg/m² - obese) (World Health Organization, 2000), smoking status based on the number of cigarette packs consumed in life calculated by multiplying the number of cigarettes smoked per day by years of smoking divided

by 20 (non-smoker = 0 pack-years, light smoker < 20 pack-years, heavy smoker > 20 pack-years) (Duncan et al., 2019), diabetes (no or yes), alcohol consumption (current abstainers or current drinkers), hsCRP (median: ≤ 5 or > 5 mg/L), hemoglobin (≥ 10 or < 10) (Singh, Coyne, Shapiro, & Rizkala, 2007) and transferrin saturation (%) (≤ 25 or > 25) (Singh et al., 2007). Neutrophil/lymphocyte ratio (≤ 2.5 or > 2.5), time on dialysis in months (median: ≤ 30 or > 30) and dialysis adequacy ($kt/v \geq 1.2$) (National Kidney Foundation., 2006) . Periodontitis was defined as interdental CAL on \geq two non-adjacent teeth or buccal CAL ≥ 3 mm with probing depth > 3 mm on two teeth (Caton et al., 2018; Tonetti, Greenwell, & Kornman, 2018). This was categorized as follows: absent or localized stages I, II, III, IV or generalized stages I, II and generalized stages III, IV. The D component of the Decayed, Missing and Filled Teeth (DMFT) index was used to determine the number of teeth with untreated dental caries and dichotomized (no or yes). The burden of oral disease was categorized as follows: counterparts (no/localized/generalized stages I-II periodontitis and no/only untreated dental caries), severe generalized periodontitis (stages III-IV) and severe generalized periodontitis plus untreated dental caries

Results

The flowchart of the sample selection process is shown in Figure 1. A total of 301 patients were recruited, 74 of whom did not meet the eligibility criteria, 47 declined to participate and 13 were excluded due to the non-collection of the outcome variable. Thus, the final sample was composed of 167 patients, corresponding to a response rate of 73.6% (227/167). Mean age of the participants was 51.61 years (standard deviation (SD): 14.40). Most declared themselves non-smokers (52.7%) and current abstainers (80.7%). A total of 15.6% of patients were obese and 31.7% were diabetic. Almost all patients had vascular access due to fistula (92.2%), 49.7% had been undergoing HD for more than 30 months, 64.7% had adequate HD ($kt/v > 1.2$). Regarding oral conditions, 75.4% had severe generalized periodontitis (stages III and IV) and 13.2% had untreated caries. No patient had undergone periodontal treatment in the six months prior to the study. Mean ferritin level was 339.33 (SD 228.87) ng/mL (Table 1).

Age 60 years or older ($P = 0.018$), the female sex ($P < 0.001$), transferrin saturation greater than 25 mg/dL ($P = 0.015$) and severe generalized periodontitis (356.80 ± 227.37 ng/mL) ($P = 0.037$) were associated with higher serum ferritin levels in the adjusted analysis.

Adults with generalized stage III or IV periodontitis combined with untreated caries (456.17 ± 242.25 ng/mL) had even higher ferritin levels ($P = 0.037$) (Table 2).

Table 3 shows that more than half (52.7%) of the patients had ferritin > 300 ng/mL. Women, age 60 years or older, individuals with a family income less than or equal to 1.3 BMW, those on dialysis for more than 30 months, those with a neutrophil/lymphocyte ratio greater than 2.5 and those with severe generalized periodontitis either alone or combined with untreated dental caries had ferritin levels above 300 ng/mL. In the adjusted analysis, individuals with generalized periodontitis in advanced stages (III and IV) were 2.14-fold more likely to have ferritin levels greater than 300 ng/mL compared to individuals with no/localized/generalized stages I-II periodontitis combined or not with untreated dental caries. Patients with severe generalized periodontitis combined with untreated caries were 2.59-fold more likely to have high ferritin levels (PR = 2.59; 95% CI: 1.39-4.83) compared to counterparts ($P = 0.011$). Age (PR = 1.35; 95% CI: 1.03-1.78), sex (PR = 1.62; 95% CI: 1.18-2.22) and time on dialysis (PR = 1.42; 95% CI: 1.06-1.91) also remained significantly associated with higher serum ferritin values after the adjustments.

Discussion

The findings of the present study confirmed our conceptual hypothesis, showing that individuals with ESRD as well as generalized severe periodontitis had higher serum ferritin levels compared to their counterparts. Moreover, when generalized severe periodontitis was combined with untreated caries, the association with high ferritin was even stronger. The consistency of the results using different burdens of oral disease confers additional confidence that the associations between oral diseases and ferritin levels are not coincidental and are independent of known confounders. Elevated serum ferritin levels are associated with greater mortality in patients with chronic kidney disease (Karaboyas et al., 2018), which underscores the importance of identifying inflammatory/infectious oral diseases with systemic impact and associated with ferritin.

The mechanisms underlying the association between oral diseases and ferritin have not yet been fully clarified. Subgingival plaque bacteria are suggested to translocate to the circulation and promote a systemic inflammatory or immune response. Additionally, pro-

inflammatory cytokines locally produced in periodontal lesions can enter the bloodstream, increasing the synthesis of ferritin by hepatocytes and macrophages, which amplifies the systemic inflammatory response (Li et al., 2021). Likewise, untreated caries can provide a way for microorganisms to injure the pulp, although the mechanisms of this are less clear. Progressive carious lesions could also produce local inflammation with systemic inflammatory repercussions (Yu & Abbott, 2007).

To the best of our knowledge, this is the first study to assess the association between the burden of oral diseases and serum ferritin levels in patients with ESRD, contributing the hypothesis that multiple oral diseases may affect ferritin production. The positive association between periodontitis and higher serum ferritin levels in individuals undergoing dialysis has been demonstrated in previous cross-sectional studies (Cengiz et al., 2007; Chen et al., 2006). However, Rodrigues et al. (2014) did not find such an association, possibly due to the lower prevalence of periodontitis in the study compared to previous investigations. On the other hand, Naghsh et al. (2017) found that individuals with gingivitis had higher ferritin levels than those with periodontitis, demonstrating an inverse association. An explanation for these findings may be related to low prevalence of periodontitis (26%) and a possible anemic condition of the patients in the sample, which would downregulate the production of iron and ferritin (Gokhale, Sumanth, & Padhye, 2010).

The high prevalence of severe periodontitis in the present study (around 75%) should be emphasized (Schöffler et al., 2021). In contrast, the occurrence of untreated caries (13.2%) was lower than worldwide average (around 36%) (Bernabe et al., 2020). Nonetheless, its independent additional effect on ferritin levels was evident. It is noteworthy that inadequate oral hygiene may be related to aspects of a low level of awareness of kidney health, which can increase the occurrence of periodontitis in this population.

The severity and extent of periodontitis used to classify our exposed group (severe generalized periodontitis) and the combination with untreated caries enable us to demonstrate a dose-response effect, strengthening the association between oral disease burden and ferritin. Schöffler et al. (2021) found that severe generalized periodontitis was associated with higher concentrations of hsCRP, which is also an acute phase protein with behavior similar to that of ferritin. Likewise, caries severity was associated with increased salivary ferritin levels in a pediatric population (Rajkumaar & Mathew, 2020).

Our results also showed that higher ferritin levels were associated with a longer time on dialysis and adequate transferrin saturation. Transferrin saturation greater than 25% was positively associated with ferritin concentrations. The pathway that may explain such findings is that these patients possibly met the appropriate blood iron targets, as they are often evaluated due to the fact that anemia is a frequent feature in this population (Levin et al., 2013). Women and older people also had high levels of ferritin. These findings are in line with data reported in previous epidemiological studies involving healthy populations (Zacharski, Ornstein, Woloshin, & Schwartz, 2000).

The present study has limitations that should be addressed. Firstly, cross-sectional studies measure exposure and outcome simultaneously, which limits the inference of causality. Thus, cohort studies are needed to address our research question. Although few, clinical studies have suggested that non-surgical periodontal treatment can significantly reduce levels of acute phase proteins, such as ferritin and CRP, in patients with kidney failure (Fang et al., 2015; Kadiroglu et al., 2006). Another limitation was the fact that untreated dental caries was only determined by the presence or absence of cavity, without verifying disease activity or possible endodontic involvement and with no radiographic evaluation. However, the presence of cavity demonstrates greater disease severity, as incipient carious lesions were not considered.

Our findings can be generalized to populations undergoing renal replacement therapy and contribute knowledge on the association between periodontitis combined with dental caries and the impact on inflammatory markers in patients with chronic kidney disease. As both oral diseases are treatable chronic inflammatory factors in patients with ESRD, diagnosis and treatment should be addressed. Studies evaluating whether periodontitis and dental caries would lead to an improvement in the inflammatory state are needed to confirm the association. In addition, the present findings can serve as a basis for future clinical research as well as the development of health strategies with a multidisciplinary approach for this population to reduce the harm caused by the disease.

In conclusion, our findings suggest that periodontitis is independently associated with higher levels of ferritin in patients with end-stage renal disease. Moreover, the greater burden of oral disease imposed by periodontitis combined with dental caries leads to an even greater increase in ferritin levels. Clinical studies with adequate methodological rigor are needed to confirm this possible causal relation.

References

- Agossa, K., Roman, L., Gosset, M., Yzet, C., & Fumery, M. (2021). Periodontal and dental health in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *1*(19), 1–15.
<https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1952866>
- Bernabe, E., Marcenes, W., Hernandez, C. R., Bailey, J., Abreu, L. G., Alipour, V., ... Kassebaum, N. J. (2020). Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *Journal of Dental Research*, *99*(4), 362–373.
<https://doi.org/10.1177/0022034520908533>
- Cengiz, M. I., Bal, S., Gökçay, S., & Cengiz, K. (2007). Does Periodontal Disease Reflect Atherosclerosis in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients? *Journal of Periodontology*, *78*(10), 1926–1934. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060499>
- Chen, L.-P., Chiang, C.-K., Chan, C.-P., Hung, K.-Y., & Huang, C.-S. (2006). Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *American Journal of Kidney Diseases*, *47*(5), 815–822.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.01.018>
- Deschamps-Lenhardt, S., Martin-Cabezas, R., Hannedouche, T., & Huck, O. (2018). Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, *25*(2), 385–402. <https://doi.org/10.1111/odi.12834>
- Duncan, M. S., Freiberg, M. S., Greevy, R. A., Kundu, S., Vasan, R. S., & Tindle, H. A. (2019). Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*, *322*(7), 642. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10298>
- Eke, P. I., Borgnakke, W. S., & Genco, R. J. (2020). Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontology 2000*, *82*(1), 257–267.
<https://doi.org/10.1111/prd.12323>
- Fang, F, Wu, B., Qu, Q., Gao, J., Yan, W., Huang, X., ... Liu, F. (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, *42*(6), 537–546.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12411>

- Fang, Fuchun, 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>
- Gokhale, S. R., Sumanth, S., & Padhye, A. M. (2010). Evaluation of Blood Parameters in Patients With Chronic Periodontitis for Signs of Anemia. *Journal of Periodontology*, 81(8), 1202–1206. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100079>
- Guo, L.-N., Yang, Y.-Z., & Feng, Y.-Z. (2018). Serum and salivary ferritin and Hepcidin levels in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, 18(1), 63–72. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0524-4>
- Hoshino, J., Muenz, D., Zee, J., Sukul, N., Speyer, E., Guedes, M., ... Young, E. (2020). Associations of Hemoglobin Levels With Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Clinical Outcomes in Persons With Stage 3-5 Nondialysis CKD. *Journal of Renal Nutrition*, 30(5), 404–414. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.11.003>
- Kadiroglu, A. K., Kadiroglu, E. T., Sit, D., Dag, A., & Yilmaz, M. E. (2006). Periodontitis is an important and occult source of inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purification*, 24(4), 400–404. <https://doi.org/10.1159/000093683>
- Kapellas, K., Singh, A., Bertotti, M., Nascimento, G. G., & Jamieson, L. M. (2019). Periodontal and chronic kidney disease association: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*, 24(2), 202–212. <https://doi.org/10.1111/nep.13225>
- Karaboyas, A., Morgenstern, H., Pisoni, R. L., Zee, J., Vanholder, R., Jacobson, S. H., ... Robinson, B. M. (2018). Association between serum ferritin and mortality : findings from the USA , Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(12), 2234–2244. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy190>
- Kell, D. B., & Pretorius, E. (2014). Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*, 6(4), 748–773. <https://doi.org/10.1039/c3mt00347g>
- Levin, A., Bilous, R. W., Coresh, J., & Francisco, A. L. (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 136–150.

<https://doi.org/doi:10.1038/kisup.2012.74> It

- Li, L., Zhang, Y. L., Liu, X. Y., Meng, X., Zhao, R. Q., Ou, L. L., ... Xing, T. (2021). Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. *Frontiers in Microbiology*, 12(June), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.656372>
- Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 26–39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- Lv, J. C., & Zhang, L. X. (2019). *Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1165). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1
- Monteiro, J. P., Cunha, D. F. da, Cunha, S. F. de C. da, Santos, V. M. dos, Silva-Vergara, M. L., Correia, D., & Bianchi, M. de L. P. (2000). Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com AIDS. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33(2), 175–180. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822000000200003>
- Naghsh, N., Sabet, N. K., Vahidi, F., Mogharehabed, A., & Yaghini, J. (2017). Relationship Between Periodontal Disease and Serum Factors in Patients Undergoing Hemodialysis. *The Open Dentistry Journal*, 11(1), 701–709. <https://doi.org/10.2174/1874210601711010701>
- National Kidney Foundation. (2006). KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations--2006 updates. *Nephrology Nursing Journal : Journal of the American Nephrology Nurses' Association*, 33(5), 487–488.
- Perozini, C., Ruivo, G. F., Ricardo, L. H., Pavesi, L. A., Kim, Y. J., & Pallos, D. (2017). Medical and Periodontal Clinical Parameters in Patients at Different Levels of Chronic Renal Failure. *International Journal of Dentistry*, 2017(1), 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/9858073>
- Rajkumaar, J., & Mathew, M. (2020). Association of severe early childhood caries with salivary ferritin. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(8), 3991. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_9_20
- Schöffner, C., Oliveira, L. M., Santi, S. S., Antoniazzi, R. P., & Zanatta, F. B. (2021). C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface

- area in adults with end-stage renal disease. *Journal of Periodontology*, 92(6), 793–802. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0200>
- Sharma, P., Fenton, A., Dias, I. H. K., Heaton, B., Brown, C. L. R., Sidhu, A., ... Dietrich, T. (2021). Oxidative stress links periodontal inflammation and renal function. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(3), 357–367. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13414>
- Singh, A. K., Coyne, D. W., Shapiro, W., & Rizkala, A. R. (2007). Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. *Kidney International*, 71(11), 1163–1171. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002223>
- Ueda, N., & Takasawa, K. (2018). Impact of Inflammation on Ferritin , Hpcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic. *Nutrients*, 10(9), 1173. <https://doi.org/10.3390/nu10091173>
- World Health Organization. (1997). *Oral Health surveys: basic methods* (4th ed.). Geneva: ORH/EPID.
- World Health Organization. (2000). *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation.*
- World Health Organization. (2010). *WHO guidelines on drawing blood : best practices in phlebotomy.*
- Wu, D., Lin, Z., Zhang, S., Cao, F., Liang, D., & Zhou, X. (2020). Decreased Hemoglobin Concentration and Iron Metabolism Disorder in Periodontitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*, 10(1), 1620–1631. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01620>
- Yu, C., & Abbott, P. V. (2007). An overview of the dental pulp: Its functions and responses to injury. *Australian Dental Journal*, 52(1 SUPPL.), S4–S6. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2007.tb00525.x>
- Zhang, J., Jiang, H., Sun, M., & Chen, J. (2017). Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: A meta-analysis of cohort studies. *BMC Nephrology*, 18(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0680-9>
- Zhang, W., He, J., Zhang, F., Huanf, C., Wu, Y., Han, Y., ... Zhao, Y. (2013). Prognostic role of C-reactive protein and Interleukin-6 in dialysis patients : a systematic review and

meta-analysis. *Journal of Nephrology*, 26(02), 243–253.
<https://doi.org/10.5301/jn.5000169>

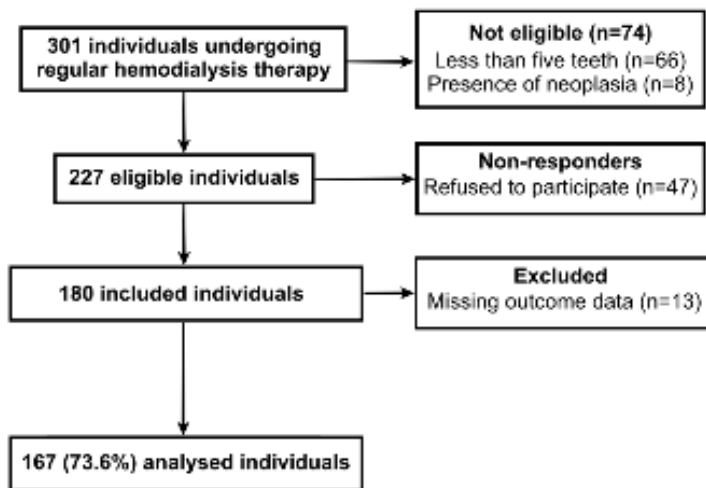


Figure 1. Sample selection flowchart

Table 1. Demographic, behavioral, general health and oral health variables of the sample (n = 167)

Variable	N	%
Age (years)		
≤ 60	115	68.9
> 60	52	31.1
Sex		
Male	91	54.5
Female	76	45.5
Monthly family income (BMW)		
≤ 1.3	59	35.5
> 1.3	106	63.5
Body mass index (kg/m²)		
< 25	76	45.5
25-30	53	31.7
> 30	26	15.6
Smoking status		
Non-smoker	88	52.7
Light smoker	49	29.3
Heavy smoker	26	15.6
Diabetes mellitus		
No	112	67.1
Yes	53	31.7
Alcohol use		
Current abstainers	134	80.7
Current drinkers	32	19.3
Time on dialysis (months)		
≤ 30	84	50.3
> 30	83	49.7
Ferritin (ng/mL) (mean/SD)	339.33	228.87
Transferrin saturation (mg/dL)		
≤ 25	68	40.7
> 25	88	59.3
Hemoglobin (g/dL)		

≥ 10	96	57.5
< 10	71	42.5
High-sensitivity C-reactive protein (mg/L) (mean/SD)	6.41	5.99
NLR † (mean/SD)	2.37	1.15
Untreated dental caries		
No	145	86.8
Yes	22	13.2
Periodontitis		
No/localized/generalized stages I-II	41	24.6
Generalized stages III and IV	126	75.4

Abbreviations: NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; BMW: Brazilian minimum wage

Table 2. Serum ferritin levels according to demographic/socioeconomic characteristics, general health and oral health. Linear regression analysis (n = 167).

	Ferritin (ng/mL)	P	P
	Mean ± SD	Crude	Adjusted
Age (years)		0.032	0.018
≤ 60	313.82 ± 218.03		
> 60	395.74 ± 243.98		
Sex		<0.001	<0.001
Male	273.17 ± 180.05		
Female	418.54 ± 255.67		
Monthly family income (BMW)		0.092	-
> 1.3	327.36 ± 227.39		
≤ 1.3	375.96 ± 252.26		
Body mass index (kg/m²)		0.075	
< 25	381.45 ± 256.54		-
25-30	304.88 ± 208.64		
> 30	326.23 ± 228.72		
Time on dialysis (months)		0.089	-
≤ 30	314.32 ± 243.05		
> 30	374.29 ± 229.14		
Hemoglobin (g/dL)		0.063	-
≥ 10	368.70 ± 239.01		
< 10	312.02 ± 232.29		
Transferrin saturation (mg/dL)		0.014	0.015
≤ 25	287.31 ± 218.79		
> 25	375.06 ± 229.85		
Burden of oral disease		0.001	0.037
Counterparts	244.10 ± 196.98		
Severe generalized periodontitis	356.80 ± 227.37		
Severe generalized periodontitis plus untreated dental caries	456.17 ± 242.25		

Abbreviations: BMW: Brazilian minimum wage
 - Variables not retained after adjustment (P > 0.05).

Table 3. Crude and adjusted association between independent variables and ferritin (>300 ng/ml). Poisson Regression Analysis (n = 167).

Variables	Ferritin (ng/mL)		Crude	P	Adjusted	P
	≤300	>300	PR (95% CI)		PR (95% CI)	
Age (years)				0.049		
≤ 60	60 (52.2)	55 (47.8)	1.0		1.0	
> 60	19 (36.5)	33 (63.5)	1.33 (1.00-1.76)		1.35 (1.03-1.78)	0.030
Sex				0.002		
Male	53 (58.2)	38 (41.8)	1.0		1.0	
Female	26 (34.2)	50 (65.8)	1.58 (1.18-2.11)		1.62 (1.18-2.22)	0.003
Monthly family income (BMW)				0.036		-
> 1.3	57 (53.8)	49 (46.2)	1.0			
≤ 1.3	22 (37.3)	37 (62.7)	1.36 (1.02-1.80)			
Body mass index (kg/m²)				0.134		-
< 25	29 (38.2)	47 (61.8)	1.0			
25-30	29 (54.7)	24 (45.3)	0.73 (0.52-1.03)			
> 30	14 (53.8)	12 (46.2)	0.75 (0.48-1.17)			
Time on dialysis (months)				0.040		
≤ 30	46 (55.4)	37 (44.6)	1.0		1.0	
>30	33 (39.3)	51 (60.7)	1.36 (1.01-1.83)		1.42 (1.06-1.91)	0.019
Hemoglobin (g/dL)				0.095		-
≥ 10	38 (39.6)	58 (60.4)	0.75 (0.53-1.05)			
< 10	41 (57.7)	30 (42.3)	1.0			
NLR				0.009		-
≤ 2.5	58 (54.7)	48 (45.3)	1.0			
> 2.5	21 (34.4)	40 (65.6)	1.44 (1.10-1.91)			
Burden of oral disease				0.002		0.011
Counterparts	30 (73.2)	11 (26.8)	1.0		1.0	
Severe generalized periodontitis	45 (40.9)	65 (59.1)	2.20 (1.30-3.74)		2.14 (1.18-3.88)	
Severe generalized periodontitis plus untreated dental caries	4 (25.0)	12 (75.0)	2.80 (1.57-4.99)		2.59 (1.39-4.83)	

Abbreviations: BMW: Brazilian minimum wage; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; PR: Prevalence ratio
 - Variables not retained after adjustment (P > 0.05).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados desta dissertação pode-se concluir que condições orais combinadas, como a periodontite e a cárie não tratada, estão associadas a elevações de ferritina sérica em indivíduos em estágio de falha renal. Conhecer a relação de periodontite, condições orais e marcadores inflamatórios é de suma importância, principalmente em doentes renais crônicos, os quais apresentam um quadro hiperinflamatório devido a própria doença e comorbidades presentes.

Nossos resultados favorecem uma melhor compreensão dessa relação e reforçam a necessidade da realização de estudos clínicos nesse âmbito, visto que a periodontite e cárie dentária são doenças com prevalência alta e que exercem um impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos. Além disso, essas condições orais são passíveis de prevenção e tratamento, o que ressalta extrema importância que planejamentos em saúde com equipe multidisciplinares sejam cada vez mais implementados, visando assim, um atendimento integral à essa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, T. et al. Local complement-targeted intervention in periodontitis: proof-of-concept using a C5a receptor (CD88) antagonist. **The Journal of Immunology**, v. 189, n. 11, p. 5442–5448, 2012.
- AGOSSA, K. et al. Periodontal and dental health in inflammatory bowel diseases: a systematic review. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 1, n. 19, p. 1–15, 19 jul. 2021.
- AKCHURIN, O. M.; KASKEL, F. Update on inflammation in chronic kidney disease. **Blood Purification**, v. 39, n. 1–3, p. 84–92, 2015.
- AKDIS, M. et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 138, n. 4, p. 984–1010, 2016.
- ALBANDAR, J. M.; SUSIN, C.; HUGHES, F. J. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 20, p. S171–S189, 2018.
- ALMUTARY, H.; BONNER, A.; DOUGLAS, C. Symptom burden in chronic kidney disease: A Review of Recent Literature. **Journal of Renal Care**, v. 39, n. 3, p. 140–150, 2013.
- ANTUNES, J. L. F.; NARVAI, P. C. Políticas de saúde bucal no Brasil e seu impacto sobre as desigualdades em saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 360–365, abr. 2010.
- ARIYAMUTHU, V. K.; NOLPH, K. D.; RINGDAHL, B. E. Periodontal disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a review. **Cardiorenal Medicine**, v. 3, n. 1, p. 71–78, 2013.
- BAKER, P. J. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. **Microbes and infection**, v. 2, n. 10, p. 1181–1192, 2000.
- BEATON, M. D.; ADAMS, P. C. Treatment of hyperferritinemia. **Annals of Hepatology**, v. 11, n. 3, p. 294–300, 2012.
- BEGUM, S.; LATUNDE-DADA, G. O. Anemia of inflammation with an emphasis on chronic kidney disease. **Nutrients**, v. 11, n. 10, 2019.
- BERNABE, E. et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. **Journal of Dental Research**, v. 99, n. 4, p. 362–373, 2020.
- BIKBOV, B. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 325, n. 10225, p. 709–733, 2020.
- 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.
- BUCHARLES, S. G. E.; PECOITS-FILHO, R. Chronic Kidney Disease: Mechanisms of Progression and Therapeutic Approach. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 31, n. 1 Suppl 1, p. 6–12, 2009.
- CAPLIN, B.; ALSTON, H.; DAVENPORT, A. Does online haemodiafiltration reduce intra-

dialytic patient symptoms? **Nephron - Clinical Practice**, v. 124, n. 3–4, p. 184–190, 2013.

CASTILLO, A. et al. Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing haemodialysis: a cross-sectional study. **Oral Diseases**, v. 13, n. 2, p. 198–205, 2007.

CATON, J. G. et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 20, p. 1–8, 2018.

CENGIZ, M. I. et al. Does Periodontal Disease Reflect Atherosclerosis in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients? **Journal of Periodontology**, v. 78, n. 10, p. 1926–1934, 2007.

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.

CHIELLE, E. O.; RIGO, J. Influência do Processo Inflamatório na Concentração Sérica de Ferro de Pacientes em Hemodiálise. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 19, n. 1, p. 35–40, 2015.

CHOPRA, A.; SIVARAMAN, K. An update on possible pathogenic mechanisms of periodontal pathogens on renal dysfunction. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 45, n. 5–6, p. 514–538, 2019.

CORREA-ROTTER, R.; WESSELING, C. CKD of Unknown Origin in Central America: The Case for a Mesoamerican Nephropathy. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 63, n. 3, p. 506–520, 2014.

COUSER, W. G. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. **Kidney International**, v. 80, n. 12, p. 1258–1270, 2011.

CRISPE, I. N. Hepatocytes as Immunological Agents. **The Journal of Immunology**, v. 196, n. 1, p. 17–21, 2016.

CRUZ, F. C.; CUNHA, G. DE O. D.; SOUZA, S. R. P. Custo do tratamento dos pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal no município de São Paulo, no período de 2008 a 2012. **Science in Health**, v. 5, n. 1, p. 6–11, 2014.

DA SILVA, T. A.; ABREU, L. G.; ESTEVES LIMA, R. P. A meta-analysis on the effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate of chronic kidney disease individuals. **Special Care in Dentistry**, v. 7, p. 1–9, 7 jul. 2021.

DELBOVE, T. et al. Effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate, reduction of inflammatory markers and mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review. **PLoS One**, v. 16, n. 1, p. 1–18, 2021.

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, 2018.

DESHPANDE, R. G.; KHAN, M. B.; GENCO, C. A. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. **Infection and Immunity**, v. 66, n. 11, p. 5337–53343, 1998.

ELSAYED, M. E.; SHARIF, M. U.; STACK, A. G. Transferrin Saturation : A Body Iron Biomarker. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 75, p. 71–97, 2016.

FACP, N. I. et al. Renal Replacement Therapies in the Elderly: Part 1. Hemodialysis and Chronic Peritoneal Dialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 22, n. 6, p. 759–782, 2000.

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.

FERREIRA, M. C. et al. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. **Journal of Periodontal Research**, v. 52, n. 4, p. 651–665, 2017.

FILHO, N. S.; JOSÉ, D.; BRITO, D. A. Doença Renal Crônica : A grande epidemia deste milênio. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 28, n. 2, p. 1–5, 2006.

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. **Journal of periodontology**, v. 79, n. 9, p. 1670–1678, 2008.

FUNG, E.; TAMURA, M. K. Epidemiology and public health concerns of CKD in older adults. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 23, n. 1, p. 8–11, 2016.

GABAY, C; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 6, p. 448–454, 1999.

GANZ, T.; NEMETH, E. Iron Sequestration and Anemia of Inflammation. **Seminars in Hematology**, v. 46, n. 4, p. 387–393, 2009.

GBD 2013 MORTALITY AND CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global , regional , and national age – sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death , 1990 – 2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 385, n. 9963, p. 117–171, 2014.

GERMOLEC, D. R. et al. Markers of Inflammation. **Immunotoxicity Testing**, v. 1803, p. 57–79, 2018.

HELAL, O. et al. Predictors for tooth loss in periodontitis patients: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46, n. 7, p. 699–712, 2019.

HINTZE, K. J.; THEIL, E. C. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 63, n. 5, p. 591–600, 2006.

HOSHINO, J. et al. Associations of Hemoglobin Levels With Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Clinical Outcomes in Persons With Stage 3-5 Nondialysis CKD. **Journal of Renal Nutrition**, v. 30, n. 5, p. 404–414, 2020.

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.

ISMAIL, F. B. et al. Identification of subgingival periodontal pathogens and association with the severity of periodontitis in patients with chronic kidney diseases: a cross-sectional study. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 370314, 2015.

- IWASAKI, M. et al. Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate and periodontitis. **Gerodontology**, v. 33, n. 3, p. 328–334, 2016.
- JESUS, N. M. et al. Quality of life of individuals with chronic kidney disease on dialysis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 3, p. 364–374, 2019.
- JHA, V. et al. Global Kidney Disease 3 Chronic kidney disease : global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260–272, 2013.
- JOHANNSEN, A.; SUSIN, C.; GUSTAFSSON, A. Smoking and inflammation: Evidence for a synergistic role in chronic disease. **Periodontology 2000**, v. 64, n. 1, p. 111–126, 2014.
- KADIROGLU, A. K. et al. Periodontitis is an important and occult source of inflammation in hemodialysis patients. **Blood Purification**, v. 24, n. 4, p. 400–404, 2006.
- KALANTAR-ZADEH, K. et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 10, p. 3070–3080, 2005.
- KALANTAR-ZADEH, K.; KALANTAR-ZADEH, K.; LEE, G. H. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 1, n. Suppl 1, p. 9–18, 2006.
- 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.
- KAPELLAS, K. et al. Periodontal and chronic kidney disease association: A systematic review and meta-analysis. **Nephrology**, v. 24, n. 2, p. 202–212, 2019.
- KARABOYAS, A. et al. Association between serum ferritin and mortality : findings from the USA , Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, n. 12, p. 2234–2244, 2018.
- KASSEBAUM, N. J. et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 11, p. 1045–1053, 2014.
- KASSEBAUM, N. J. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. **Blood Journal**, v. 123, n. 5, p. 615–625, 2015.
- KASSEBAUM, N. J. et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. **Journal of Dental Research**, v. 96, n. 4, p. 380–387, 1 abr. 2017.
- KATO, S. et al. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 5, p. 1526–1533, set. 2008.
- KAYSEN, G. A. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. Suppl 1, p. S56-63, 2009.
- KELL, D. B.; PRETORIUS, E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. **Metallomics**, v. 6, n. 4, p. 748–773, 2014.
- KIM, J.; AMAR, S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship Jemin. **Odontology**, v. 94, n. 1, p. 10–21, 2006.

- KITAMURA, M. et al. Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 14, p. 3413–3432, 2019.
- KONKEL, J. E.; O'BOYLE, C.; KRISHNAN, S. Distal consequences of oral inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 6, p. 1403–1419, 2019.
- KOORTS, A. M.; VILJOEN, M. Ferritin and ferritin isoforms I: Structure-function relationships, synthesis, degradation and secretion. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 113, n. 1, p. 30–54, 2007.
- KSHIRSAGAR, A. V et al. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk In Communities study. **Blood Purification**, v. 25, n. 1, p. 125–132, 2007.
- LEDIĆ, K. et al. Periodontal disease increases risk for chronic obstructive pulmonary disease. **Collegium Antropologicum**, v. 37, n. 3, p. 937–942, 2013.
- 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.
- LEVEY, A. S.; BECKER, C.; INKER, L. A. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 8, p. 837–846, 2015.
- LEVIN, A. et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 5–14, 2013.
- LIU, C. H. et al. Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: Challenges and opportunities. **Nature Immunology**, v. 18, n. 11, p. 1175–1180, 2017.
- LOOS, B. G.; VAN DYKE, T. E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 26–39, 2020.
- LOPEZ, A. et al. Iron deficiency anaemia. **The Lancet**, v. 387, n. 10021, p. 907–916, 2016.
- LORCERIE, B. et al. Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. **Presse Medicale**, v. 46, n. 12, p. 329–338, 2017.
- LUYCKX, V. A.; TONELLI, M.; STANIFER, J. W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, n. 6, p. 414–422, 1 jun. 2018.
- MEANS, R. T. Heparin and cytokines in anaemia. **Hematology**, v. 9, n. 5–6, p. 357–362, 2004.
- MEYLE, J.; CHAPPLE, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. **Periodontology 2000**, v. 69, n. 1, p. 7–17, 2015.
- MIHAI, S. et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, n. 1, p. 1–16, 2018.
- MIZUTANI, K. et al. Poor oral hygiene and dental caries predict high mortality rate in hemodialysis: a 3-year cohort study. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 21872, 14 dez. 2020.

- MONSARRAT, P. et al. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 43, n. 5, p. 390–400, 2016.
- MONTEIRO, J. P. et al. Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 2, p. 175–180, 2000.
- NAGHSH, N. et al. Relationship Between Periodontal Disease and Serum Factors in Patients Undergoing Hemodialysis. **The Open Dentistry Journal**, v. 11, n. 1, p. 701–709, 2017.
- NASSAR, G. M.; FISHBANE, S.; AYUS, J. C. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: A novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. **Kidney International**, v. 61, n. 80, p. S49–S54, 2002.
- NISTOR, I. et al. Haemodiafiltration , haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 20, n. 5, p. 1–144, 2015.
- PAGE, R. C.; BAAB, D. A. A New Look at the Etiology and Pathogenesis of Early-Onset Periodontitis: Cementopathia Revisited. **Journal of Periodontology**, v. 56, n. 12, p. 748–751, 1985.
- 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 Clinical Periodontology**, v. 45, n. 1, p. S162–S170, 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. 277–90, 2008.
- PEROZINI, C. et al. Medical and Periodontal Clinical Parameters in Patients at Different Levels of Chronic Renal Failure. **International Journal of Dentistry**, v. 2017, n. 1, p. 1–11, 2017.
- PRESHAW, P. M. et al. Age-related changes in immune function (immune senescence) in caries and periodontal diseases: a systematic review. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, n. 18, p. S153–S177, mar. 2017.
- RAJKUMAAR, J.; MATHEW, M. Association of severe early childhood caries with salivary ferritin. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 9, n. 8, p. 3991, 2020.
- RAMBOD, M.; KOVESDY, C. P.; KALANTAR-ZADEH, K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: The role of inflammation. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 6, p. 1691–1701, 2008.
- RODRIGUES, V. P. et al. Periodontal status and serum biomarkers levels in haemodialysis patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 41, n. 9, p. 862–868, 2014.
- RUOSPO, M. et al. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. 2, p. 364–375, 2014.
- 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.
- SADIQ, N. et al. Untreated Dental Caries May be Associated with Subsequent Mortality among Working-Age Adults: Evidence from NHANES III. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 49, n. 4, p. 377–383, 19 ago. 2021.

SAWA, Y. et al. Expression of Toll-Like Receptor 2 in Glomerular Endothelial Cells and Promotion of Diabetic Nephropathy by Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e97165, 2014.

SCHÖFFER, C. et al. C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with end-stage renal disease. **Journal of Periodontology**, v. 55, n. 55, 2020.

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

SHEIHAM, A.; JAMES, W. P. T. Diet and Dental Caries: The Pivotal Role of Free Sugars Reemphasized. **Journal of dental research**, v. 94, n. 10, p. 1341–1347, out. 2015.

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.

SINGH, A. K. et al. Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. **Kidney International**, v. 71, n. 11, p. 1163–1171, 2007.

SIRIBAMRUNGWONG, M.; PUANGPANNGAM, K. Treatment of periodontal diseases reduces chronic systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients. **Renal failure**, v. 34, n. 2, p. 171–175, 2012.

SIRIBAMRUNGWONG, M.; YOTHASAMUTR, K.; PUANGPANNGAM, K. Periodontal treatment reduces chronic systemic inflammation in peritoneal dialysis patients. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 18, n. 3, p. 305–308, 2014.

SOUZA, C. R. D. DE et al. Assessment of periodontal condition of kidney patients in hemodialysis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 5, p. 285–289, 2005.

STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 17, n. Suppl 8, p. 33–38, 2002.

SUSIN, C. Periodontal Attachment Loss in an Urban Population of Brazilian Adults : Effect. **Journal of Periodontology**, v. 75, n. 7, p. 1033–1041, 2004.

SUSIN, C. et al. Prevalence and risk indicators for chronic periodontitis in adolescents and young adults in south Brazil. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 38, n. 4, p. 326–333, 2011.

TAKEUCHI, Y. et al. Study of the oral microbial flora in patients with renal disease. **Nephrology**, v. 12, n. 2, p. 182–190, 2007.

TASDEMIR, Z. et al. The effect of periodontal disease treatment in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. **International Urology and Nephrology**, v. 50, n. 8, p. 1519–1528, 2018.

TOFT, G. et al. Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: a Danish population-based study. **Journal of Nephrology**, v. 33, n. 1, p. 147–156, 2020.

TONETTI, M. S. et al. Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing - Consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries be.

Journal of Clinical Periodontology, v. 44, p. S135–S144, mar. 2017.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 20, p. 149–161, 2018.

TORTI, F. M.; TORTI, S. V. Regulation of ferritin genes and protein. **Blood**, v. 99, n. 10, p. 3505–3516, 2002.

TURNER, M. D. et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, v. 1843, n. 11, p. 2563–2582, 2014.

UEDA, N.; TAKASAWA, K. Impact of Inflammation on Ferritin , Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1173, 2018.

VETTORE, M. V.; MARQUES, R. A. DE A.; PERES, M. A. Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrasil 2010: abordagem multinível. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 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**, v. 66, n. 4, p. 657–662, 2011.

WADDINGTON, R. J.; MOSELEY, R.; EMBERY, G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. **Oral Diseases**, v. 6, n. 3, p. 138–151, 2000.

WALLACE, K.; SHAFIQUE, S.; PIAMJARIYAKUL, U. The relationship between oral health and hemodialysis treatment among adults with chronic kidney disease: A systematic review. **Nephrology Nursing Journal**, v. 46, n. 4, p. 375–394, 2019.

WANG, W. et al. Serum ferritin: Past, present and future. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1800, n. 8, p. 760–769, 2010.

WEBSTER, A. C. et al. Seminar Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 2017.

WU, D. et al. Decreased Hemoglobin Concentration and Iron Metabolism Disorder in Periodontitis: Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n. 1, p. 1620–1631, 2020.

YAPA, H. E. et al. The relationship between chronic kidney disease, wymtoms and health-related quality of life: A systematic review. **Journal of Renal Care**, v. 46, n. 2, p. 74–84, 2020.

YU, C.; ABBOTT, P. V. An overview of the dental pulp: Its functions and responses to injury. **Australian Dental Journal**, v. 52, n. 1 SUPPL., p. S4–S6, 2007.

YUE, H. et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on systemic inflammation and metabolic markers in patients undergoing haemodialysis and / or peritoneal dialysis : a systematic review and meta-analysis. **BMC Oral Health**, v. 20, n. 1, p. 1–9, 2020.

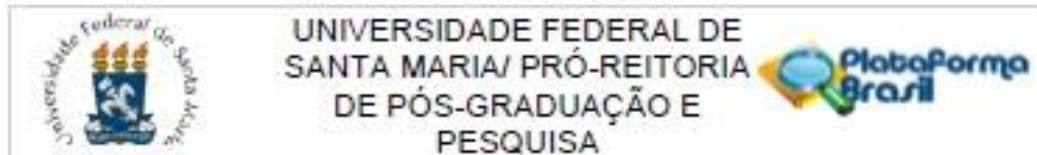
ZHANG, J. et al. Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: A meta-analysis of cohort studies. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 1–11, 2017.

ZHANG, W. et al. Prognostic role of C-reactive protein and Interleukin-6 in dialysis patients : a systematic review and meta-analysis. **Journal of Nephrology**, v. 26, n. 02, p. 243–253, 2013.

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.

ZHAO, D. et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on renal function in chronic kidney disease patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 4, p. 1607–1618, 2019.

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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: 3

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: 4.806.907

Apresentação do Projeto:

Pela notificação o proponente apresentou emenda ao projeto intitulado "Avaliação da saúde oral de pacientes prevalentes em hemodiálise em Santa Maria e sua correlação com parâmetros nutricionais e inflamatórios sistêmicos."

A emenda foi justificada nos seguintes termos: "O projeto [...] necessita de extensão do cronograma, por se tratar de um projeto guarda-chuva ou superior, esse documento se faz necessário a fim de especificar as análises secundárias que serão realizadas em subprojetos, os quais originarão uma dissertação de mestrado e uma tese de doutorado. [...] O presente documento se propõe a apresentar de forma mais específica os objetivos dessas análises secundárias, já que essas já haviam sido previamente descritas no projeto inicial. As únicas modificações realizadas em relação ao projeto inicial são o detalhamento dos objetivos específicos e a prorrogação do cronograma. As modificações estão destacadas em amarelo na nova versão do projeto."

Em função dos documentos apresentados, a emenda pode ser aprovada.

Endereço: Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 7º andar - sala 763 - Sala Comitê de Ética - 97105-000 - Santa Maria
Bairro: Camobi **CEP:** 97.105-070
UF: RS **Município:** SANTA MARIA
Telefone: (55)3220-0362 **E-mail:** cep.ufsm@gmail.com



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



Continuação do Parecer: 4.006.907

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência de lesões peritapicais e periodontais e suas associações com o estado nutricional e Inflamatório sistêmico dos pacientes com Insuficiência renal crônica realizando hemodálise, no município de Santa Maria – RS, Brasil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tendo em vista as características do projeto a descrição de riscos e benefícios pode ser considerada suficiente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória podem ser considerados suficientes.

Recomendações:

Conheça o curso de Qualificação dos Comitês de Ética em Pesquisa que compõem o Sistema CEP/Conep em <https://edx.hospitalmolinhos.org.br/project/cep>.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

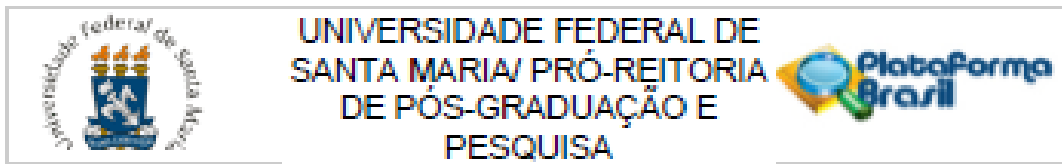
.

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_177916_4_É1.pdf	23/06/2021 08:56:05		Aceito
Outros	formulario_emenda.pdf	23/06/2021 08:41:02	Fabricio Batistin Zanatta	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_emenda.pdf	23/06/2021 08:37:09	Fabricio Batistin Zanatta	Aceito
Declaração de Instituição e	AUTORIZACAO_clinicaRenal.pdf	28/11/2017 16:20:26	Carlos Alexandre Souza Bler	Aceito

Endereço: Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 7º andar - sala 763 - Sala Comitê de Ética - 97105-900 - Santa Maria - RS
 Bairro: Camobi CEP: 97.105-970
 UF: RS Município: SANTA MARIA
 Telefone: (55)3220-0362 E-mail: cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.606/2017

Infraestrutura	AUTORIZACAO_clinicaRenal.pdf	28/11/2017 16:20:26	Carlos Alexandre Souza Bler	Acelto
Outros	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	06/11/2017 15:14:34	Carlos Alexandre Souza Bler	Acelto
Outros	folha_rosto_portal.pdf	06/11/2017 15:10:35	Carlos Alexandre Souza Bler	Acelto
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	06/11/2017 15:10:00	Carlos Alexandre Souza Bler	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_institucional.pdf	06/11/2017 15:09:35	Carlos Alexandre Souza Bler	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/11/2017 15:07:03	Carlos Alexandre Souza Bler	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

SANTA MARIA, 25 de Junho de 2021

Assinado por:
CLAUDEMIR DE QUADROS
 (Coordenador(a))

Endereço: Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 7º andar - sala 763 - Sala Comiss. de Ética - 97105-900 - Santa
 Maria: Camobi CEP: 97.105-970
 UF: RS Município: SANTA MARIA
 Telefone: (51)3220-6262 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, Máisa 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 voce 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 voce 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 ranger os dentes? Sim Não Não sabe

HÁBITOS ALIMENTARES

Com que frequência voce 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 quartos 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

Journal of Clinical Periodontology now offers Free Format submission for a simplified and streamlined submission process. Read more here.

Sections

1. Submission
2. Aims and Scope
3. Manuscript Categories and Requirements
4. Preparing the Submission
5. Editorial Policies and Ethical Considerations
6. Author Licensing
7. Publication Process After Acceptance

1. SUBMISSION

New submissions should be made via the Research Exchange submission portal <https://wiley.atyponrex.com/journal/JCPE>. Should your manuscript proceed to the revision stage, you will be directed to make your revisions via the same submission portal. You may check the status of your submission at anytime by logging on to submission.wiley.com and clicking the “My Submissions” button. For technical help with the submission system, please review our FAQs or contact submissionhelp@wiley.com.

Data protection

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

Preprint policy

Please find the Wiley preprint policy here.

This journal accepts articles previously published on preprint servers.

Journal of Clinical Periodontology will consider for review articles previously available as preprints. Authors may also post the submitted version of a manuscript to a preprint server at any time. Authors are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

For help with submissions, please contact: cpedoffice@wiley.com

2. AIMS AND SCOPE

The aim of the *Journal of Clinical Periodontology* is to provide a platform for the exchange of scientific and clinical progress in the field of periodontology and allied disciplines, and to do so at the highest possible level. The Journal also aims to facilitate the application of new scientific knowledge to the daily practice of the concerned disciplines and addresses both practicing clinicians and members of the academic community.

The Journal is the official publication of the European Federation of Periodontology but serves an international audience by publishing contributions of high scientific merit in the fields of periodontology and implant dentistry. The journal accepts a broad spectrum of original work characterized as clinical or preclinical, basic or translational, as well as authoritative reviews, and proceedings of important scientific workshops. The journal's scope encompasses the physiology and pathology of the periodontal and peri-implant tissues, the biology and the modulation of periodontal and peri-implant tissue healing and regeneration, the diagnosis, etiology, epidemiology, prevention and therapy of periodontal and peri-implant diseases and conditions, the association of periodontal infection/inflammation and general health, and the clinical aspects of comprehensive rehabilitation of the periodontitis-affected patient.

3. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS

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.

i. Original Research Articles

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.

Word limit: 3,500 words maximum, excluding references.

Abstract: 200 words maximum; must be structured, under the sub-headings: Aim(s), Materials and methods, Results, Conclusion(s).

Figures/Tables: Total of no more than 7 figures and tables.

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.

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

ii. Clinical Innovation Reports

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.

Word limit: 3,000 words maximum, excluding references.

Main text: should be organized with Introduction; Clinical Innovation Report; Discussion and Conclusion.

Figures/Tables: Total of no more than 12 figures and tables.

iii. 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.

Main text: should be organised with Introduction; Case report; Discussion and Conclusion.

iv. Reviews and Systematic 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.

Wherever possible, reviews should be constructed and submitted as Systematic Reviews, or at the very least provide robust descriptions of the methods that would allow readers to reproduce these. 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.

Note: For Systematic Reviews, the Journal adheres to the PRISMA reporting guidelines - PRISMA checklists should be included in submissions.

Word limit: 4,000 words maximum, excluding references.

Main text: should be organized with Introduction; Review; Discussion and Conclusion.

Revisions and Resubmissions

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.

4. PREPARING THE SUBMISSION

Free Format submission

Journal of Clinical Periodontology now offers Free Format submission for a simplified and streamlined submission process.

Before you submit, you will need:

- Your manuscript: this can be a single file including text, figures, and tables, or separate files – whichever you prefer. All required sections should be contained in your manuscript, including a title page with all author details, including affiliations and email addresses, a statement of clinical relevance, abstract, introduction, methods, results, and conclusions. Figures and tables should have legends. References may be submitted in any style or format, as long as it is consistent throughout the manuscript. If the manuscript, figures or tables are difficult for you to read, they will also be difficult for the editors and reviewers. If your manuscript is difficult to read, the editorial office may send it back to you for revision. (*Why is this important? We need to make sure your manuscript is suitable for review.*)

- Statements relating to our ethics and integrity policies:
 - Conflict of interest disclosure
 - Statement of funding source
 - Ethical approval statement
 - Patient consent statement (if appropriate)
 - permission to reproduce material from other sources
- A separate Conflict of Interest form for each author. (*Why is this important? We need to uphold rigorous ethical standards for the research we consider for publication.*)
- Your co-author details, including affiliation and email address. (*Why is this important? We need to keep all co-authors informed of the outcome of the peer review process.*)
- An ORCID ID, freely available at <https://orcid.org>. (*Why is this important? Your article, if accepted and published, will be attached to your ORCID profile. Institutions and funders are increasingly requiring authors to have ORCID IDs.*)

To submit, login at <https://mc.manuscriptcentral.com/jcpe> and create a new submission. Follow the submission steps as required and submit the manuscript.

If you are invited to revise your manuscript after peer review, the journal will also request the revised manuscript to be formatted according to journal requirements as described below.

Cover Letters

Cover letters are not mandatory; however, they may be supplied at the author's discretion.

Parts of the Manuscript

Manuscripts can be uploaded either as a single document (containing the main text, tables and figures), or with figures and tables provided as separate files. Should your manuscript reach revision stage, figures and tables must be provided as separate files. The main manuscript file can be submitted in Microsoft Word (.doc or .docx) format.

Main Text File

Your main document file should include:

- i. A short informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations;
- ii. The full names of the authors with institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- iii. Acknowledgments;
- iv. Abstract structured (intro/methods/results/conclusion) or unstructured;
- v. Up to seven keywords;
- vi. Main body: formatted as introduction, materials & methods, results, discussion, conclusion
- vii. References;
- viii. Tables (each table complete with title and footnotes);

- ix. Figures: Figure legends must be added beneath each individual image during upload AND as a complete list in the text;
- x. Appendices (if relevant)

Figures and supporting information should be supplied as separate files.

Authorship

Please refer to the journal's authorship policy the Editorial Policies and Ethical Considerations section for details on eligibility for author listing.

Acknowledgments

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

Conflict of Interest Statement

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the section 'Conflict of Interest' in the Editorial Policies and Ethical Considerations section below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement.

Abstract

The 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.

Keywords

Please provide 1-5 keywords. When appropriate keywords are available, they should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at www.nlm.nih.gov/mesh. Authors may add specific keywords.

Main Text

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.

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; 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.

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.

Tables

Tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend, and footnotes must be understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and *, **, *** should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

Figure Legends

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

Figures

Although authors are encouraged to send the highest-quality figures possible, for peer-review purposes, a wide variety of formats, sizes, and resolutions are accepted.

Click here for the basic figure requirements for figures submitted with manuscripts for initial peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements.

Colour Figures. Figures submitted in colour may be reproduced in colour online free of charge. Please note, however, that it is preferable that line figures (e.g. graphs and charts) are supplied in black and white so that they are legible if printed by a reader in black and white.

Reproduction of Copyright Material

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is the author's responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners. For more information visit Wiley's Copyright Terms & Conditions FAQ at http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-terms--conditions_301.html

Data Citation

Please review Wiley's data citation policy here.

Additional Files

Appendices

Appendices will be published after the references. For submission they should be supplied as separate files but referred to in the text.

Supporting Information

Supporting information is information that is not essential to the article, but provides greater depth and background. It is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc.

Click here for Wiley's FAQs on supporting information.

Note: if data, scripts, or other artefacts used to generate the analyses presented in the paper are available via a publicly available data repository, authors should include a reference to the location of the material within their paper.

General Style Points

The following points provide general advice on formatting and style.

- **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.

Resource Identification Initiative

The journal supports the Resource Identification Initiative, which aims to promote research resource identification, discovery, and reuse. This initiative, led by the Neuroscience Information Framework and the Oregon Health & Science University Library, provides unique identifiers for antibodies, model organisms, cell lines, and tools including software and databases. These IDs, called Research Resource Identifiers (RRIDs), are machine-readable and can be used to search for all papers where a particular resource was used and to increase access to critical data to help researchers identify suitable reagents and tools.

Authors are asked to use RRIDs to cite the resources used in their research where applicable in the text, similar to a regular citation or Genbank Accession number. For antibodies, authors should include in the citation the vendor, catalogue number, and RRID both in the text upon first mention in the Methods section. For software tools and databases, please provide the name of the resource followed by the resource website, if available, and the RRID. For model organisms, the RRID alone is sufficient.

Additionally, authors must include the RRIDs in the list of keywords associated with the manuscript.

To Obtain Research Resource Identifiers (RRIDs)

1. Use the Resource Identification Portal, created by the Resource Identification Initiative Working Group.
2. Search for the research resource (please see the section titled “Search Features and Tips” for more information).
3. Click on the “Cite This” button to obtain the citation and insert the citation into the manuscript text.

If there is a resource that is not found within the Resource Identification Portal, authors are asked to register the resource with the appropriate resource authority. Information on how to do this is provided in the “Resource Citation Guidelines” section of the Portal.

If any difficulties in obtaining identifiers arise, please contact rii-help@scicrunch.org for assistance.

Example Citations

Antibodies: "Wnt3 was localized using a rabbit polyclonal antibody C64F2 against Wnt3 (Cell Signaling Technology, Cat# 2721S, RRID: AB_2215411)"

Model Organisms: "Experiments were conducted in *c. elegans* strain SP304 (RRID:CGC_SP304)"

Cell lines: "Experiments were conducted in PC12 CLS cells (CLS Cat# 500311/p701_PC-12, RRID:CVCL_0481)"

Tools, Software, and Databases: "Image analysis was conducted with CellProfiler Image Analysis Software, V2.0 (<http://www.cellprofiler.org>, RRID:nif-0000-00280)"

Wiley Author Resources

Manuscript Preparation Tips: Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available here. In particular, authors may benefit from referring to Wiley's best practice tips on Writing for Search Engine Optimization.

Article Preparation Support: Wiley Editing Services offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence. Also, check out our resources for Preparing Your Article for general guidance about writing and preparing your manuscript.

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.

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.

5. EDITORIAL POLICIES AND ETHICAL CONSIDERATIONS

Peer Review and Acceptance

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to journal readership. Manuscripts are single-blind peer reviewed. Papers will only be sent to review if the Editor-in-Chief determines that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

Wiley's policy on the confidentiality of the review process is available here.

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.

Human Studies and Subjects

For manuscripts reporting medical studies that involve human participants, a statement identifying the ethics committee that approved the study and confirmation that the study conforms to recognized standards is required, for example: Declaration of Helsinki; US Federal Policy for the Protection of Human Subjects; or European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice. It should also state clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Patient anonymity should be preserved. When detailed descriptions, photographs, or videos of faces or identifiable body parts are used that may allow identification, authors should obtain the individual's free prior informed consent. Authors do not need to provide a copy of the consent

form to the publisher; however, in signing the author license to publish, authors are required to confirm that consent has been obtained. Wiley has a standard patient consent form available for use. Where photographs are used they need to be cropped sufficiently to prevent human subjects being recognized; black eye bars should not be used as they do not sufficiently protect an individual's identity).

Animal Studies

A statement indicating that the protocol and procedures employed were ethically reviewed and approved, as well as the name of the body giving approval, must be included in the Methods section of the manuscript. Authors are encouraged to adhere to animal research reporting standards, for example the ARRIVE guidelines for reporting study design and statistical analysis; experimental procedures; experimental animals and housing and husbandry. Authors should also state whether experiments were performed in accordance with relevant institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals:

- US authors should cite compliance with the US National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, the US Public Health Service's Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals, and Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.
- UK authors should conform to UK legislation under the Animals (Scientific Procedures) Act 1986 Amendment Regulations (SI 2012/3039).
- European authors outside the UK should conform to Directive 2010/63/EU.

Clinical Trial Registration

The journal requires that clinical trials are prospectively registered in a publicly accessible database and clinical trial registration numbers should be included in all papers that report their results. Authors are asked to include the name of the trial register and the clinical trial registration number at the end of the abstract. If the trial is not registered, or was registered retrospectively, the reasons for this should be explained.

Research Reporting Guidelines

Accurate and complete reporting enables readers to fully appraise research, replicate it, and use it. Authors are required to adhere to recognised research reporting standards. The EQUATOR Network collects more than 370 reporting guidelines for many study types, including for:

- Randomised clinical trials : CONSORT
Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines. 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.
- Observational studies : STROBE
- Systematic reviews : PRISMA
- Case reports : CARE
- Qualitative research : SRQR
- Diagnostic / prognostic studies : STARD
- Quality improvement studies : SQUIRE
- Economic evaluations : CHEERS

- Animal pre-clinical studies : ARRIVE
- Study protocols : SPIRIT
- Clinical practice guidelines : AGREE

We also encourage authors to refer to and follow guidelines from:

- Future of Research Communications and e-Scholarship (FORCE11)
- National Research Council's Institute for Laboratory Animal Research guidelines
- The Gold Standard Publication Checklist from Hooijmans and colleagues
- Minimum Information Guidelines from Diverse Bioscience Communities (MIBBI) website
- FAIRsharing website

Species Names

Upon its first use in the title, abstract, and text, the common name of a species should be followed by the scientific name (genus, species, and authority) in parentheses. For well-known species, however, scientific names may be omitted from article titles. If no common name exists in English, only the scientific name should be used.

Genetic Nomenclature

Sequence variants should be described in the text and tables using both DNA and protein designations whenever appropriate. Sequence variant nomenclature must follow the current HGVS guidelines; see varnomen.hgvs.org, where examples of acceptable nomenclature are provided.

Sequence Data

Nucleotide sequence data can be submitted in electronic form to any of the three major collaborative databases: DDBJ, EMBL, or GenBank. It is only necessary to submit to one database as data are exchanged between DDBJ, EMBL, and GenBank on a daily basis. The suggested wording for referring to accession-number information is: ‘These sequence data have been submitted to the DDBJ/EMBL/GenBank databases under accession number U12345’. Addresses are as follows:

- DNA Data Bank of Japan (DDBJ): www.ddbj.nig.ac.jp
- EMBL Nucleotide Archive: ebi.ac.uk/ena
- GenBank: www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank

Proteins sequence data should be submitted to either of the following repositories:

- Protein Information Resource (PIR): pir.georgetown.edu
- SWISS-PROT: expasy.ch/sprot/sprot-top

Structural Data

For papers describing structural data, atomic coordinates and the associated experimental data should be deposited in the appropriate databank (see below). **Please note that the data in databanks must be released, at the latest, upon publication of the article.** We trust in the cooperation of our authors to ensure that atomic coordinates and experimental data are released on time.

- Organic and organometallic compounds: Crystallographic data should not be sent as Supporting Information, but should be deposited with the *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) at ccdc.cam.ac.uk/services/structure%5Fdeposit.
- Inorganic compounds: *Fachinformationszentrum Karlsruhe* (FIZ; fiz-karlsruhe.de).
- Proteins and nucleic acids: *Protein Data Bank* (rcsb.org/pdb).
- NMR spectroscopy data: *BioMagResBank* (bmrwisc.edu).

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).

Conflict of Interest

The journal requires that all 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 directly 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. The existence of a conflict of interest does not preclude publication. If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose with the submission ALL pertinent commercial and other relationships.

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.

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

Funding

Authors should list all funding sources at submission. Authors are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the Open Funder Registry for the correct nomenclature: <https://www.crossref.org/services/funder-registry/>

Authorship

The journal follows the ICMJE definition of authorship, which indicates that authorship be based on the following 4 criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he or she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged. These authorship criteria are intended to reserve the status of authorship for those who deserve credit and can take responsibility for the work. The criteria are not intended for use as a means to disqualify colleagues from authorship who otherwise meet authorship criteria by denying them the opportunity to meet criterion #s 2 or 3. Therefore, all individuals who meet the first criterion should have the opportunity to participate in the review, drafting, and final approval of the manuscript.

Data Sharing and Data Accessibility

Journal of Clinical Periodontology expects that data supporting the results in the paper will be archived in an appropriate public repository. Authors are required to provide a data availability statement to describe the availability or the absence of shared data. When data have been shared, authors are required to include in their data availability statement a link to the repository they have used, and to cite the data they have shared. Whenever possible the scripts and other artefacts used to generate the analyses presented in the paper should also be publicly archived. If sharing data compromises ethical standards or legal requirements then authors are not expected to share it.

See the Standard Templates for Author Use to select an appropriate data availability statement for your dataset.

Human subject information in databases. The journal refers to the World Health Medical Association Declaration of Taipei on Ethical Considerations Regarding Health Databases and Biobanks.

Publication Ethics

This journal is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE). Note this journal uses iThenticate's CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. Read Wiley's Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors here. Wiley's Publication Ethics Guidelines can be found here.

ORCID

As part of the journal's commitment to supporting authors at every step of the publishing process, the journal requires the submitting author (only) to provide an ORCID iD when submitting a manuscript. This takes around 2 minutes to complete. Find more information here.

6. AUTHOR LICENSING

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

Authors may choose to publish under the terms of the journal's standard copyright agreement, or Open Access under the terms of a Creative Commons License.

General information regarding licensing and copyright is available here. To review the Creative Commons License options offered under Open Access, please click here. (Note that certain funders mandate that a particular type of CC license has to be used; to check this please click here.)

Self-Archiving definitions and policies. Note that the journal's standard copyright agreement allows for self-archiving of different versions of the article under specific conditions. Please click here for more detailed information about self-archiving definitions and policies.

Open Access fees: If you choose to publish using Open Access you will be charged a fee. A list of Article Publication Charges for Wiley journals is available here.

Funder Open Access: Please click here for more information on Wiley's compliance with specific Funder Open Access Policies.

7. PUBLICATION PROCESS AFTER ACCEPTANCE

Accepted article received in production

When an accepted article is received by Wiley's production team, the corresponding author will receive an email asking them to login or register with Wiley Author Services. The author will be asked to sign a publication license at this point.

Accepted Articles

The journal offers Wiley's Accepted Articles service for all manuscripts. This service ensures that accepted 'in press' manuscripts are published online shortly after acceptance, prior to copy-editing or typesetting. Accepted Articles are published online a few days after final acceptance and appear in PDF format only. They are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked and are indexed by PubMed. After the final version article is published (the article of record), the DOI remains valid and can still be used to cite and access the article.

Accepted Articles will be indexed by PubMed; submitting authors should therefore carefully check the names and affiliations of all authors provided in the cover page of the manuscript so it is accurate for indexing. Subsequently, the final copyedited and proofed articles will appear in an issue on Wiley Online Library; the link to the article in PubMed will update automatically.

Proofs

Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online. Page proofs should be carefully proofread for any copyediting or typesetting errors. Online guidelines are provided within the system. No special software is required, all common browsers are supported. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email. Return of proofs via e-mail is possible in the event that the online system cannot be used or accessed.

Early View

The journal offers rapid speed to publication via Wiley's Early View service. Early View (Online Version of Record) articles are published on Wiley Online Library before inclusion in an issue. Note there may be a delay after corrections are received before the article appears online, as Editors also need to review proofs. Once the article is published on Early View, no further changes to the article are possible. The Early View article is fully citable and carries an online publication date and DOI for citations.