

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

**Luciana Dondonis Daudt**

*Dissertação*

**Associação da Síndrome Metabólica e Periodontite –  
Revisão Sistemática e Metanálise**

Porto Alegre, setembro de 2013

**LUCIANA DONDONIS DAUDT**

**ASSOCIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA E PERIODONTITE –  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

*Linha de pesquisa*

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

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

*Orientador: Prof. Dr. Rui Vicente Oppermann*

**Porto Alegre, setembro de 2013.**

CIP - Catalogação na Publicação

Daudt, Luciana Dondonis  
ASSociação da Síndrome Metabólica e Periodontite -  
Revisão Sistemática e Metanálise / Luciana Dondonis  
Daudt. -- 2013.  
68 f.

Orientador: Rui Vicente Oppermann.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia,  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto  
Alegre, BR-RS, 2013.

1. Periodontite. 2. Síndrome Metabólica. 3.  
Metanálise. I. Oppermann, Rui Vicente, orient. II.  
Título.

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

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho representa o final de uma etapa na minha formação onde o desejo de me aperfeiçoar na área da periodontia envolveu-me simultaneamente no curso de especialização e no mestrado acadêmico. Sendo assim, não seria justo, tendo este trabalho em mãos, restringir os agradecimentos apenas aos que se envolveram na realização do mesmo. Acredito ser esta uma oportunidade de agradecer sinceramente a todas as pessoas que participaram deste meu momento de formação e de transformação.

Iniciei minha história na periodontia no terceiro semestre da graduação, como bolsista de iniciação científica. Quero agradecer ao professor Cassiano Rösing pela oportunidade única e pela orientação nos anos de graduação. Também agradeço a todo grupo “DOPEG” por ter me proporcionado quatro anos de uma boa convivência e de muitos momentos acadêmicos importantes. Ao Eduardo Gaio e ao Juliano Cavagni pelo trabalho que originou minha primeira publicação.

No CEO de Periodontia e, mais tarde, no curso de especialização, tive a oportunidade de ser aluna do professor Fernando Daudt, que tantas vezes brinquei ser meu pai por causa do nosso sobrenome em comum, mas que em diversos momentos realmente “me adotou”. O apelido de “pica fumo” será sempre uma lembrança querida.

Após a formatura e de alguns semestres no CEO, iniciei o curso de especialização, que foi uma experiência fundamental. Aqui, agradeço a todos os professores e aos colegas pelos dois anos tão intensos e tão transformadores.

Concomitantemente, iniciei o curso de mestrado, e isso oportunizou aprender mais a respeito de ciência e de ensino.

Agradeço ao meu orientador, professor Rui Oppermann, por tantos momentos enriquecedores ao meu saber. O senhor foi inspiração de todos os meus outros mestres e também foi minha.

Este trabalho surgiu a partir de uma ideia do professor Jorge Gross, que abriu as portas do grupo de Endocrinologia do HCPA para que trabalhássemos em conjunto. Agradeço a ele e as médicas Luciana Reck, Caroline Kramer e Cristiane Leitão pela assistência na construção da minha dissertação. Agradeço ao professor Fernando Gerchman, além da assistência, pela forma acolhedora com que nos recebeu para a realização do estudo transversal que, juntamente com esta dissertação, compõe um projeto maior.

Agradeço especialmente à professora Patrícia Weidlich, por quem eu tenho a mais sincera admiração e gratidão e à aluna de doutorado Marta Musskopf, que se tornou uma grande amiga de todas as horas. Os meus agradecimentos não se restringem à concretização da minha dissertação, para a qual a contribuição das duas é inquestionável e imensurável, mas são também por sempre estarem disponíveis, por serem solícitas e por oportunizarem o meu crescimento através dos seus conhecimentos. Foi um privilégio ter feito parte desse grupo.

Agradeço à professora Marilene Fernandes, minha supervisora no estágio docente e professora no curso de especialização, com quem (sempre de maneira amável) aprendi muito a respeito de periodontia e de docência.

Agradeço ao grupo de colegas e professores da periodontia e à secretária Adriana Soares por esses sete anos de acolhimento.

Agradeço a todos os meus amigos. Em especial aos queridos Fernando Rios, Fernando Portella, Marina Mendez e Ricardo Costa, que trouxeram alegria e leveza até nos dias mais difíceis.

Por fim, agradeço àqueles que, ao longo destes dois anos, estiveram nos bastidores, oferecendo estrutura emocional e logística para que eu pudesse, hoje, viver este momento. Ao meu namorado, Orion Haas Jr., por ser, acima de tudo, o meu porto seguro. Aos meus pais, Sônia e José Luiz Daudt e ao meu irmão, Arthur Daudt, por nunca terem medido esforços para que eu fosse feliz e por sempre me instigarem a ir além. A vocês quatro, todo o meu amor.

## RESUMO

**OBJETIVO** Avaliar as evidências quanto à associação entre síndrome metabólica e periodontite através de uma revisão sistemática da literatura e metanálise de estudos observacionais.

**MATERIAIS E MÉTODOS** Os estudos foram acessados através de busca nas bases eletrônicas *Medline*, EMBASE e Biblioteca *Cochrane* e de busca manual para identificar estudos, observacionais, originais, realizados com população adulta, que avaliaram a associação entre síndrome metabólica e doença periodontal. Os estudos deveriam mencionar critério de diagnóstico para síndrome metabólica e pelo menos uma medida clínica para o diagnóstico de periodontite e apresentar as medidas de efeito através de razão de chance (OR), risco relativo (RR) ou taxa de prevalência (PR). Os dados foram extraídos por dois investigadores, de maneira independente. A metanálise dos estudos incluídos foi realizada utilizando-se modelos randômicos.

**RESULTADOS** A revisão sistemática incluiu 17 estudos observacionais, que preencheram os critérios de inclusão. Na metanálise foram incluídos 11 estudos, totalizando dados de 38.189 pacientes. Encontrou-se associação entre síndrome metabólica e periodontite com um OR de 1,78 (IC 95% 1,38- 2,30), e heterogeneidade de  $i^2=93\%$ . Para investigar a alta heterogeneidade foram (1) rodadas análises sequenciais, excluindo-se um estudo por vez, (2) metarregressão avaliando-se isoladamente idade, tabagismo, critério de diagnóstico para síndrome metabólica e exame periodontal completo versus parcial, (3) análise de subgrupos analisando-se em separado estudos em população asiática e não asiática e análise de sensibilidade. A heterogeneidade foi reduzida de forma significativa quando subdividiu-se os estudos com origem em população asiática (OR 2,06, IC 95% 1,60–2,85,  $i^2= 83,1\%$ ) e em população não asiática (OR 1,12 IC 95% 1,04- 1,68,  $i^2=65,3\%$ ).

**CONCLUSÃO** Os achados deste estudo reportam uma associação significativa entre síndrome metabólica e doença periodontal. A falta de um número suficiente de estudos longitudinais impede que se estabeleça a direção desta

associação. Devido a alta heterogeneidade encontrada, estudos de intervenção bem controlados são necessários para que se conheça a magnitude dessa associação.

**PALAVRAS-CHAVE:** periodontite, metanálise, síndrome metabólica.

## **ABSTRACT**

**PURPOSE** To investigate the association of metabolic syndrome and periodontitis by means of a systematic review and a meta-analysis of observational studies.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** The electronic databases Medline, EMBASE and The Cochrane Library were searched for observational studies that evaluated the association of Metabolic Syndrome and Periodontitis. Hand search was also done. Data extraction was performed by two reviewers independently. Pooled effect estimates were obtained by using random-effects meta-analysis.

**RESULTS** Systematic review included 17 studies that fulfilled the inclusion criteria. Meta-analysis was done with 11 studies, providing data of 38.189 patients. The results showed that there is an association estimated in an OR of 1,78 (95%IC 1,38- 2,30) between metabolic syndrome and periodontitis. A high heterogeneity was present ( $i^2=93\%$ ). To investigate heterogeneity (1) the meta-analysis was re-ran excluding studies one at a time, (2) univariate metaregression was performed analyzing smoke status, metabolic syndrome criteria and parcial versus complete periodontal record, (3) subgroup analysis splitting studies in those performed with Asiatic populations and with non-Asiatic populations and sensitivity analysis. The heterogeneity was reduced significantly when subgroup analysis was done, for Asiatic population an OR of 2,06 (95% IC 1,60-2,85) and  $i^2= 83,1\%$  and for non-Asiatic population an OR of 1,12 (95% IC 1,04- 1,68) and  $i^2=65,3\%$  were found.

**CONCLUSION** This study showed a significant association between metabolic syndrome and periodontitis. The lack of longitudinal studies in this area prevent from setting the direction of this association. Due to the high heterogeneity found, interventional and well controlled studies are encouraged to elucidate the magnitude of this association.

KEYWORDS: periodontitis, metabolic syndrome X, meta-analysis.



## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b>	8
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	9
<b>Revisões sistemáticas e seu papel na construção da evidência científica</b>	9
<b>Doenças periodontais e alterações metabólicas</b>	11
<i>Caracterização da periodontite</i>	11
<i>Diabetes e doenças periodontais</i>	12
<i>Obesidade e doenças periodontais</i>	13
<i>Síndrome metabólica</i>	14
<i>Síndrome metabólica e doenças periodontais</i>	17
<i>Evidências da associação entre síndrome metabólica e periodontite</i>	17
<b>OBJETIVOS DO ESTUDO</b>	22
<b>MANUSCRITO</b>	23
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	46
<b>REFERÊNCIAS</b>	48
<b>APÊNDICES</b>	55
<b>Apêndice I – Ficha de elegibilidade dos estudos</b>	55
<b>Apêndice II – Ficha de extração de dados</b>	56
<b>ANEXOS</b>	59
<b>Anexo I – Escala Newcastle</b>	59
<b>Anexo II – Carta de aprovação da COMPESQ</b>	62
<b>Anexo III – Carta de aprovação do comitê de ética</b>	64

## **APRESENTAÇÃO**

A presente dissertação faz parte de um projeto maior que aborda a possível relação entre as doenças periodontais e a síndrome metabólica e alterações da homeostase glicêmica e suas implicações para a qualidade de vida através de três diferentes abordagens. Para tal estão delineados três estudos: o primeiro, que compõe esta dissertação, uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais que avaliaram a associação entre periodontite e síndrome metabólica; o segundo, um estudo observacional transversal para avaliar a associação entre síndrome metabólica, alterações da homeostase glicêmica e periodontite; o terceiro, um estudo com a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde bucal e geral de pacientes portadores de periodontite e síndrome metabólica.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Revisões sistemáticas – seu papel na construção da evidência científica

As revisões sistemáticas e metanálises representam o topo da pirâmide de hierarquia de evidência e foram desenvolvidas com o objetivo de sumarizar as inúmeras evidências disponíveis e, assim, orientar a tomada de decisão clínica. Elas oportunizam uma abordagem mais objetiva da evidência quando comparadas às revisões narrativas e podem, neste sentido, contribuir para resolver dúvidas quando estudos originais e revisões não sistemáticas mostram discrepância de resultados (EGGER e SMITH, 2001). Nas revisões sistemáticas, a seleção objetiva de estudos que respondem a uma questão previamente elaborada por meio de um protocolo pré-estabelecido de busca em toda a literatura disponível também pode ser útil para demonstrar a falta de evidência adequada em determinado campo ou, ainda, identificar em quais áreas mais estudos são necessários (GREEN *et al.*, 2008). A combinação estatística dos resultados dos estudos presentes na revisão sistemática, ou metanálise, pode oferecer medidas de efeito ou de associação que, se suporia, seriam mais próximas da realidade, uma vez que o tamanho amostral resultante da soma dos estudos teria um poder maior que cada estudo separadamente (GLASS, 1976; GREEN *et al.*, 2008)

Inicialmente as revisões sistemáticas e metanálises foram realizadas com ensaios clínicos randomizados, que são o padrão ouro para pesquisa de intervenção devido a sua grande validade interna e baixo nível de vieses presentes (KUNZ, VIST e OXMAN, 2007). Dessa maneira, poder-se-ia inferir que entre os ensaios clínicos randomizados bem conduzidos haveria menor heterogeneidade, o que possibilitaria o agrupamento estatístico dos mesmos, oportunizando uma análise estatística resultante da soma dos achados de todos os estudos incluídos na revisão sistemática. Entretanto, ainda que o ensaio clínico randomizado seja o padrão ouro para todas as pesquisas de intervenção, ele não é o padrão ouro para todas as perguntas de pesquisa. De acordo com a questão de pesquisa a ser respondida se escolhe um desenho experimental específico, e para se avaliar associação de

fatores de exposição ou fatores de risco e determinada doença, ou, ainda, para se avaliar prevalência e incidência de doença em determinada população, os estudos observacionais são os mais indicados (EGGER, SCHNEIDER e DAVEY SMITH, 1998).

Neste sentido, realizar revisões sistemáticas de estudos observacionais torna-se uma importante ferramenta para se verificar hipóteses etiológicas, e para se acessar fatores de risco e suas associações com o desfecho de doenças, uma vez que essas questões não podem ser testadas em metanálises de estudos clínicos. Além disso, é sempre apropriado e desejável analisar sistematicamente dados de estudos, independentemente do seu desenho experimental.

Nesse cenário existem algumas particularidades a respeito de metanálises de estudos observacionais que necessitam ser elucidadas. A primeira ressalva é em relação à presença de vieses presentes em estudos observacionais, inerentes à natureza desses estudos. Dessa maneira, apesar de um estudo observacional produzir uma estimativa de associação precisa, é possível que nem sempre a sua magnitude seja condizente com a real relação entre a exposição e o desfecho estudado, apresentando dados espúrios (EGGER, SCHENIDER e DAVEY SMITH, 1998). Como a presença de vieses pode variar dentro de cada estudo, existe preocupação a respeito da evidência gerada a partir da combinação de estudos com diferentes níveis de vieses, uma vez que estudos com diversidades metodológicas alcançariam conclusões diferentes. Em decorrência, alguns autores fazem restrições à realização de metanálises de estudos observacionais (GREENLAND, 1994). Contudo, vieses permeiam todos os tipos de pesquisa e não apenas as metanálises, e metanálises cuidadosas poderiam ajudar a identificar problemas dessa natureza. Deve-se utilizar a heterogeneidade estatística dos estudos para se compreender a heterogeneidade clínica e biológica que permeia os mesmos (LAU, LOANNIDIS e SCHIMD, 1998).

Outra particularidade que necessita ser elucidada é que nas metanálises o peso dado a cada estudo geralmente reflete o seu poder estatístico: quanto maior a amostra do estudo, maior seria o seu peso na estimativa final. Esta premissa é verdadeira para metanálises de ensaios clínicos, onde é correto dar um peso maior aos estudos que incluem maior número de indivíduos (HIGGINS e ALTMAN, 2008).

No campo dos estudos observacionais, todavia, a grande questão não é a falta de precisão, mas o fato de alguns estudos produzirem resultados enviesados. Dessa forma, o poder estatístico de cada estudo não seria o melhor indicador de qual estudo seria o com menor viés ou com o menor número de fatores de confusão presentes (EGGER, SMITH, e SCHNEIDER, 2001). Algumas vezes, inclusive, em estudos menores, o controle de vieses e de fatores de confusão pode ser mais facilmente realizado. (PHILLIPS e SMITH, 1993; EGGER, SMITH e SCHNEIDER, 2001). Sendo assim, a análise de qualidade de cada estudo incluído e uma investigação a respeito da heterogeneidade entre os mesmos torna-se mandatória e a combinação estatística dos estudos não seria o componente mais proeminente das revisões sistemáticas de estudos observacionais.

## **Doenças Periodontais e Alterações Metabólicas**

As doenças periodontais são doenças de natureza infecto-inflamatória que acometem o periodonto de proteção e de inserção. Sua etiopatogenia caracteriza-se por uma resposta inflamatória local que, frente à presença de um biofilme bacteriano provoca, em indivíduos suscetíveis, destruição dos tecidos de sustentação dos dentes (PAGE e KORNMAN, 1997). É consenso na literatura que, apesar de uma infecção por bactérias ser necessária para a quebra da homeostase tecidual, esta parece não ser suficiente para que se forme uma bolsa periodontal, sendo a resposta do hospedeiro a estes microrganismos a moduladora de destruição periodontal (LINDHE, HAMP e LÖE, 1973). Assim, em casos de hiper-resposta uma piora na condição periodontal pode ser identificada (KINANE e MARSHALL, 2001).

### *Caracterização da periodontite*

As periodontites são doenças infecto- inflamatórias que acometem as estruturas de suporte dos dentes levando à reabsorção óssea, perda de inserção periodontal, provocando frequentemente a mobilidade dental e eventual perda da

função mastigatória. Ao longo de sua evolução, que pode variar de anos a décadas, as periodontites são também reconhecidas pelo sangramento e supuração associados aos estados crônicos e agudos intermitentes que a caracterizam clinicamente. A periodontite por ser uma doença crônica de natureza inflamatória e infecciosa pode ter influência na saúde geral uma vez que altera a susceptibilidade do hospedeiro às doenças sistêmicas seja através de bacteremias ou da introdução de seus mediadores inflamatórios na corrente sanguínea. Da mesma maneira, a corrente sanguínea também é capaz de transportar mediadores inflamatórios presentes no organismo do indivíduo aos tecidos periodontais, elucidando que esses tecidos fazem parte e estão interligados a demais partes do corpo humano, e não estão restritos à cavidade bucal (CHAPPLE e GENCO, 2013; TONETTI e VAN DYKE, 2013; VAN DYKE e VAN WINKELHOFF, 2013).

#### *Diabetes e doenças periodontais*

Quando se avaliam desordens metabólicas como o diabetes, a obesidade e a síndrome metabólica, o diabetes é a alteração sistêmica sobre a qual há maior número de estudos relacionados às doenças periodontais.

O diabetes, junto ao tabagismo, é um dos fatores de risco consagrados das periodontites. Diversos estudos demonstraram que indivíduos diabéticos têm doença periodontal em maior prevalência, extensão e severidade quando comparados a indivíduos não diabéticos (PAGE *et al.*, 1997; CAMPUS *et al.*, 2005; SALVI *et al.*, 2005). Indivíduos diabéticos não controlados apresentam uma chance cinco vezes maior de apresentar progressão de doença quando comparados a indivíduos com níveis glicêmicos normais (TAYLOR, BURT, BECKER, GENCO e SHLOSSMAN, 1998). Esse risco maior para complicações periodontais pode ser explicado pelo aumento dos produtos finais de glicolização avançada (AGEs) nos tecidos periodontais (BROWNLEE, 1994; WILLIAMS e PAQUETTE, 2010), pela presença de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas nos níveis séricos e no fluido crevicular gengival (SALVI *et al.*, 1998; WILLIAMS e PAQUETTE, 2010); pelas alterações micro e macrovasculares que ocorrem devido ao quadro hiperglicêmico e à resposta

hiperinflamatória, o que aumenta o risco às infecções (MEALEY e OCAMPO, 2007; WILLIAMS e PAQUETTE, 2010); pela deterioração na quimiotaxia e aderência fagocitária de neutrófilos, o que leva a um aumento no risco para a periodontite (KJERSEM *et al.*, 1988; WILLIAMS e PAQUETTE, 2010).

Recentemente tem-se estudado a via inversa: os efeitos da periodontite não tratada nas complicações do diabetes. Algumas evidências apontam que a presença das periodontites aumentaria o risco de nefropatias, de mortalidade por complicações cardíacas isquêmicas e complicações renais em pacientes diabéticos (SAREMI *et al.*, 2005; SHULTIS *et al.*, 2007). Alguns estudos observacionais verificaram uma relação entre a presença de doença periodontal e níveis glicêmicos aumentados (TAYLOR *et al.*, 1996; SAITO *et al.*, 2004; DEMMER *et al.*, 2010). Metanálises de estudos clínicos verificaram que o tratamento periodontal seria capaz de uma redução em torno de 0,4% nas taxas de hemoglobina glicada, independentemente de cuidados médicos para a manutenção do controle glicêmico (TEEUW, GERDES e LOOS, 2010; ENGBRETSON e KOCHER, 2013). O efeito da presença da periodontite nos níveis de glicose seria explicado pelo fato de indivíduos com periodontite apresentarem níveis séricos de alguns marcadores inflamatórios, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , aumentados (O'CONNELL *et al.*, 2008), atuando como antagonistas da insulina (IL-1 $\beta$  e IL-6) e interferindo no metabolismo de lipídios (TNF- $\alpha$ ).

### *Obesidade e doenças periodontais*

Alguns estudos transversais reportam uma associação entre obesidade e doenças periodontais (SAITO *et al.*, 2001; AL-ZAHRANI, BISSADA E BORAWSKIT, 2003; DALLA VECCHIA *et al.*, 2005; NISHIDA *et al.*, 2005; NIBALI *et al.*, 2007; SHIMAZAKI *et al.*, 2010). Estudos longitudinais tem demonstrado que obesidade prévia leva a uma maior incidência e progressão de periodontites (GAIO, 2008; SAXLIN *et al.*, 2010; MORITA *et al.*, 2011; GORMAN *et al.*, 2012).

De maneira geral, os estudos reportam uma chance aumentada de indivíduos obesos apresentarem perda de inserção quando comparados a indivíduos de peso

normal. Chaffee e Weston, em uma metanálise de 2010, reportaram que indivíduos obesos tinham uma chance aumentada em 35% de apresentar periodontite. Através da metanálise apresentada por Suvan *et al.*, em 2011, é possível, ainda, verificar-se um efeito dose-resposta, pois indivíduos com sobrepeso apresentaram uma chance 27% maior de ter periodontite em relação a indivíduos com peso normal, enquanto os obesos apresentaram uma chance 81% maior em relação aos indivíduos de peso normal.

A explicação para a relação entre a obesidade e a periodontite também estaria no quadro hiperinflamatório que os indivíduos obesos apresentam. O tecido adiposo é capaz de secretar algumas moléculas biologicamente ativas, entre elas a adiponectina, a leptina e a resistina. A adiponectina é uma citocina que exerce proteção no organismo, atuando na redução da resposta inata e adaptativa. Em contrapartida, a leptina e a resistina possuem uma ação pró-inflamatória. Em indivíduos obesos a adiponectina está diminuída, enquanto a leptina e a resistina encontram-se em níveis aumentados (COPPACK, 2001; GENCO *et al.*, 2005). Sendo assim, pessoas obesas encontram-se em um quadro pró-inflamatório e com citocinas protetoras suprimidas e dessa maneira estariam mais suscetíveis às doenças infecciosas e, entre elas, às periodontites. Zuza *et al.*, em 2011, realizaram um ensaio clínico não randomizado e Gaio, em 2012, reportou dados preliminares de um ensaio clínico randomizado para avaliar o efeito da obesidade no tratamento periodontal. Os resultados de ambos mostraram que a obesidade não interferiu nos resultados da terapia periodontal não cirúrgica. Estudos clínicos de intervenção randomizados ainda não são encontrados na literatura indexada.

O conjunto de evidências atual permite que se considere a possibilidade da obesidade ser um fator de risco às periodontites.

### *Síndrome metabólica*

A síndrome metabólica (SM) é uma desordem metabólica que reúne componentes que aumentam o risco para eventos cardiovasculares e para o desenvolvimento de diabetes tipo dois. Entre os componentes que a caracterizam



está a presença de obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial, intolerância à glicose e resistência à insulina. Ainda que individualmente esses fatores contribuam para doenças cardiovasculares e diabetes, há evidências que sugerem que a manifestação conjunta desses fatores em um único indivíduo aumentaria em três vezes a sua chance de desenvolver eventos cardiovasculares, em duas vezes a mortalidade no caso desses eventos e em cinco vezes a sua chance de desenvolver diabetes tipo dois (LAAKSONEN *et al.*, 2002; LAKKA *et al.*, 2002; MALIK *et al.*, 2004).

Apesar de haver uma concordância a respeito das alterações metabólicas presentes para a caracterização da síndrome, diversos órgãos de saúde vinculados à área propõem critérios de diagnóstico que diferem entre si. Em 1998, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs a primeira definição formal para a SM. Dessa maneira, receberia o diagnóstico de SM o indivíduo que apresentasse diabetes mellitus, intolerância à glicose, glicemia de jejum alterada ou resistência à insulina, adicionado a dois dos seguintes fatores: hipertensão arterial ( $\geq 140/90$  mmHg), dislipidemia (triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dl e/ou colesterol HDL  $\leq 40$  mg/dl), obesidade central (medida através da relação cintura/quadril  $> 90$  cm em homens e  $> 85$  cm em mulheres e/ou IMC  $> 30$  Kg/m<sup>2</sup>) e microalbuminúria (taxa de excreção de albumina urinária  $\geq 20$  mg/min ou taxa de albumina/creatinina  $\geq 30$  mg/g) (ALBERTI e ZIMMET, 1998).

Em 2002, foi proposto pelo *The Third Report of The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) um novo critério, considerado mais fácil e mais simples para o diagnóstico na prática clínica. Além de utilizar a circunferência abdominal como medida de gordura visceral e de incluir a presença de pré-hipertensão, esse critério não se baseia na presença prévia de um único fator, mas na presença pelo menos três dos seguintes fatores de risco para doenças cardiovasculares: pressão arterial aumentada ( $\geq 130/85$  mmHg), hipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/dl), níveis baixos de colesterol HDL ( $< 40$  para homens e  $< 50$  para mulheres), circunferência abdominal aumentada ( $> 102$  cm para homens e  $> 88$  cm para mulheres) e glicemia em jejum aumentada ( $\geq 110$  mg/dl) (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, 2002).

A *International Diabetes Federation* (IDF) publicou em 2005 um novo consenso para o diagnóstico de SM devido às divergências existentes nos anteriores. A IDF concordou com os critérios propostos pelo NCEP-ATP III, mas propôs que a circunferência abdominal fosse um critério obrigatoriamente presente para o diagnóstico, acrescido de pelo menos mais dois dos outros fatores. Além disso, de acordo com a proposição da IDF, haveria diferentes pontos de corte para a circunferência abdominal de acordo com cada população, considerando-se as diferentes composições corporais dos grupos étnicos (Tabela 2)(ALBERTI *ET AL.*, 2005). Ainda em 2005, a *American Heart Association/ National Heart Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) também propôs um critério de diagnóstico para SM baseado no NCEP-ATP III, mas determinou que a presença de pelo menos três dos fatores mencionados, sem a necessidade de um deles ser a obesidade central, seria suficiente. Em relação aos pontos de corte para a circunferência abdominal da comunidade europeia, a AHA/NHLBI sugeriu valores superiores aos sugeridos pela IDF ( $\geq 102$  cm para homens e  $\geq 88$  cm para mulheres) (GRUNDY, CLEEMAN, DANIELS, DONATO, ECKEL, FRANKLIN, GORDON, KRAUSS, SAVAGE, SMITH, *et al.*, 2005).

Mais tarde, em 2009, a IDF e a AHA/NHLBI eliminaram as diferenças existentes entre os critérios propostos entre ambas em uma tentativa conjunta de padronizar o diagnóstico de SM. Como conclusão, bastaria a presença de pelo menos três dos seguintes fatores para o diagnóstico da síndrome: circunferência abdominal aumentada (manutenção dos diferentes pontos de corte em relação aos grupos étnicos), hipertrigliceridemia ( $\geq 150$ mg/dl ou tratamento específico), baixas concentrações de colesterol HDL ( $< 40$  mg/dl para homens e  $< 50$  mg/dl para mulheres ou tratamento específico), pressão arterial elevada (diastólica  $\geq 130$  e/ou sistólica  $\geq 85$  mmHg ou tratamento de hipertensão) e glicemia em jejum aumentada ( $\geq 100$  mg/dl ou diabetes mellitus prévia ou tratamento específico) (ALBERTI *et al.*, 2009). Um resumo das diferenças entre os diferentes critérios de diagnóstico pode ser observado na tabela 1.

A prevalência de SM varia de acordo com as regiões dos estudos e os critérios de diagnóstico utilizados, mas estima-se que um quarto da população mundial seja portador de SM e a sua frequência aumenta de acordo com o aumento da idade dos indivíduos (ECKEL, GRUNDY e ZIMMET, 2005; GRUNDY, CLEEMAN,

DANIELS, DONATO, ECKEL, FRANKLIN, GORDON, KRAUSS, SAVAGE, SMITH JR, *et al.*, 2005; ALBERTI *et al.*, 2009). Encontram-se dados a respeito da população brasileira a respeito de uma população específica de nipo-brasileiros, com prevalência de 54,3% de SM mensurada por meio dos critérios propostos pelo NCEP-ATP III (BORGES *et al.*, 2007) e a de um estudo de base populacional realizado na cidade de Vitória, no Estado do Espírito Santo, com prevalência de 29,8%, averiguada através dos critérios propostos pelo NCEP-ATP III (SALAROLI *et al.*, 2007).

### *Síndrome metabólica e doenças periodontais*

A plausibilidade biológica que relacionaria as duas doenças seria novamente o estado hiperinflamatório em que o indivíduo se encontra, sendo as citocinas e os mediadores inflamatórios os principais responsáveis por essas relações. Entre os componentes da síndrome, a obesidade, representada pela circunferência abdominal aumentada, é o mais presente (GAGLIARDI, 2004; BASTARD *et al.*, 2006). A condição pró-inflamatória em que o indivíduo se encontra, que é uma característica das desordens metabólicas que levam à resistência insulínica, poderia perturbar o equilíbrio final das interações entre as citocinas e o periodonto. Ainda, a presença de bactérias gram-negativas existentes na periodontite também aumenta a produção de mediadores inflamatórios da fase aguda (como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e proteína C-reativa) caracterizando o quadro de inflamação crônica, fator também existente na presença de síndrome metabólica (TAYLOR *et al.*, 1996; GRUNDY, CLEEMAN, DANIELS, DONATO, ECKEL, FRANKLIN, GORDON, KRAUSS, SAVAGE, SMITH, *et al.*, 2005; LOOS, 2005; MEALEY, OATES, 2006).

### *Evidências da associação entre síndrome metabólica e periodontite*

Entre os estudos que avaliam a relação entre as periodontites e a síndrome metabólica a maioria é observacional do tipo transversal, sendo que os resultados apresentam-se com grande discrepância. Muitos estudos encontraram uma

associação positiva entre síndrome metabólica e periodontite. Entre os estudos que avaliaram as doenças periodontais como exposição para o desfecho de síndrome metabólica os dados variam de uma chance de 50% a uma chance mais de duas vezes maior de indivíduos com periodontite apresentarem síndrome metabólica, quando ajustados para idade, gênero e fumo (KUSHIYAMA, SHIMAZAKI e YAMASHITA, 2009; ANDRIANKAJA *et al.*, 2010; HAN *et al.*, 2010; KWON *et al.*, 2011). Li *et al.*, 2009, apresentaram em um estudo de caso-controle dados que poderiam sugerir um efeito de dose resposta, onde, de acordo com um maior percentual de sítios com perda de inserção maior ou igual a três milímetros, encontrou-se uma chance proporcionalmente aumentada de apresentar síndrome metabólica. Estudos que avaliam a via inversa, a síndrome metabólica como exposição para o desfecho de periodontite, reportam dados que, quando ajustados para idade, gênero e fumo, variam de 25% (FUKUI *et al.*, 2012) a 76% (HAN *et al.*, 2012) em maiores chances de indivíduos sindrômicos apresentarem doença periodontal. D'aiuto *et al.*, 2008, verificaram uma chance de portadores de síndrome metabólica apresentarem periodontite em torno de 70% maior em indivíduos maiores de 44 anos (em indivíduos menores de 44 anos nenhuma associação foi encontrada). Entretanto, outros estudos não encontraram uma associação entre síndrome metabólica e doença periodontal (BENGUIGUI 2010, BORGES 2007). Diferenças nos critérios de diagnóstico de periodontite e de síndrome metabólica, falta de calibração dos examinadores, dificuldade de controle de fatores de confundimento e viés de seleção dos participantes podem explicar em parte a variação das estimativas de associação entre as duas doenças nas populações investigadas.

Estudos de intervenção restringem-se a um estudo piloto com 31 indivíduos (ACHARYA *et al.*, 2010) que verificou que a terapia periodontal reduziu níveis de triglicérides e aumentou níveis de colesterol HDL em pacientes com SM e a um ensaio clínico randomizado com 160 pacientes (LOPEZ *et al.*, 2012) que avaliou a redução de marcadores inflamatórios após tratamento periodontal em pacientes com SM. Ainda que o estudo de Lopez *et al.*, 2012 tenha reportado uma redução nos níveis de proteína C-reativa no grupo de intervenção, o mesmo ocorreu no grupo controle, levantando o questionamento do efeito do tratamento da periodontite na redução dos marcadores inflamatórios avaliados.

Esses resultados, no seu conjunto, justificam a oportunidade da realização de revisões sistemáticas que possam, idealmente como metanálises, contribuir para que se avalie o significado desses resultados para a comprovação do modelo de associação proposto. Recentemente, um estudo foi publicado com resultados que apontam para possíveis associações significativas entre SM e doenças periodontais (NIBALI *et al.*, 2013).

**Tabela 1. Diferentes critérios diagnósticos para síndrome metabólica.**

	OMS* 1998	NCEP-ATP III*** 2002	IIDF** 2005	AHA/NHBLI*** 2005	IDF E AHA/NHBLI*** 2009
<b>Glicose</b>	Presença <b>obrigatória</b> de DM, ITG, GJA ou resistência insulínica.	Glicemia em jejum $\geq$ 110 mg/dl.	Glicemia em jejum $\geq$ 110 mg/dl.	Glicemia em jejum $\geq$ 110 mg/dl.	Glicemia em jejum $\geq$ 100 mg/dl.
<b>Obesidade central</b>	Relação cintura quadril $>$ 90 cm em homens e $>$ 85 cm em mulheres ou IMC $>$ 30 Kg/m. <sup>2</sup>	Cintura $>$ 102 cm para homens e $>$ 88 cm para mulheres.	Presença <b>obrigatória</b> de circunferência abdominal aumentada de acordo com a tabela 2.	Circunferência abdominal de acordo com a tabela 2 e, para europeus, $>$ 102 cm em homens e $>$ 88 em mulheres.	Circunferência abdominal de acordo com a tabela 2 e, para europeus, $>$ 102 cm em homens e $>$ 88 em mulheres.
<b>Pressão arterial</b>	$\geq$ 140/90 mmHg	$\geq$ 130/85 mmHg	$\geq$ 130/85 mmHg	$\geq$ 130/85 mmHg	Sistólica $\geq$ 130 e/ou diastólica $\geq$ 85 mmHg
<b>Triglicédeos</b>	$\geq$ 150 mg/dl	$\geq$ 150 mg/dl	$\geq$ 150 mg/dl	$\geq$ 150 mg/dl	$\geq$ 150 mg/dl
<b>Colesterol HDL</b>	$\leq$ 40mg/dl para homens e $\leq$ 50 mg/dl para mulheres	$<$ 40mg/dl para homens e $<$ 50 mg/dl para mulheres	$<$ 40mg/dl para homens e $<$ 50 mg/dl para mulheres	$<$ 40mg/dl para homens e $<$ 50 mg/dl para mulheres	$<$ 40mg/dl para homens e $<$ 50 mg/dl para mulheres
<b>Microalbuminúria</b>	Taxa de excreção de albumina urinária $\geq$ 20 mg/min ou taxa de albumina/creatinina $\geq$ 30mg/g	-	-	-	-

\* Presença obrigatória de Diabetes Mellitus (DM), tolerância diminuída à glicose (ITG), glicose em jejum aumentada (GJA) ou resistência insulínica aumentada associada a pelo menos outros dois fatores incluídos na tabela. \*\* Presença obrigatória de circunferência abdominal aumentada acrescida de pelo menos mais dois fatores incluídos na tabela. \*\*\* Presença de pelo menos três fatores incluídos na tabela.

Fonte: dos autores

**Tabela 2. Pontos de corte para circunferência abdominal entre as diferentes etnias**

<b>País/ Grupo étnico</b>	<b>Circunferência Abdominal</b>
<b>Europeus*</b>	>94cm para homens > 80 cm para mulheres
<b>EUA</b>	>102 cm para homens e > 88 cm para mulheres
<b>Asiáticos</b>	> 90 cm para homens e > 80 cm para mulheres
<b>Japoneses**</b>	>85 cm para homens e >90 cm para mulheres
<b>Chineses</b>	> 90 cm para homens e > 80 cm para mulheres
<b>América do Sul e Central</b>	Utilizar dados asiáticos até a disposição de dados específicos desta população
<b>Sul-Africanos</b>	Utilizar dados europeus até a disposição de dados específicos desta população
<b>Leste Europeu e população Mediterrânea</b>	Utilizar dados europeus até a disposição de dados específicos desta população

\* O critério diagnóstico mais atual, proposto pela IDF em conjunto com a AHA/NHBLI em 2009 propõe pontos de corte de >102 cm para homens e >88 cm para mulheres de origem europeia. \*\* Desde 2006 existe a proposta de se usar para os japoneses o mesmo ponto de corte dos demais asiáticos (> 90 cm para homens e > 80 cm para mulheres) até que dados mais específicos sejam reportados.

Fonte: adaptado de [www.idf.org](http://www.idf.org) acessado em 04 de agosto de 2013.

## **OBJETIVO DO ESTUDO**

O objetivo do presente estudo foi avaliar as evidências quanto à associação entre SM e periodontite (DP) através de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais.



## MANUSCRITO

TÍTULO: Associação entre Síndrome Metabólica e Periodontite: Revisão Sistemática e Metanálise

**OBJETIVO** Avaliar as evidências quanto à associação entre síndrome metabólica e periodontite através de uma revisão sistemática da literatura e metanálise de estudos observacionais.

**MATERIAIS E MÉTODOS** Os estudos foram acessados através de busca nas bases eletrônicas *Medline*, EMBASE e Biblioteca *Cochrane* e de busca manual para identificar estudos, observacionais, originais, realizados com população adulta, que avaliaram a associação entre síndrome metabólica e doença periodontal. Os estudos deveriam mencionar critério de diagnóstico para síndrome metabólica e pelo menos uma medida clínica para o diagnóstico de periodontite e apresentar as medidas de efeito através de razão de chance (OR), risco relativo (RR) ou taxa de prevalência (PR). Os dados foram extraídos por dois investigadores, de maneira independente. A metanálise dos estudos incluídos foi realizada utilizando-se modelos randômicos.

**RESULTADOS** A revisão sistemática incluiu 17 estudos observacionais, que preencheram os critérios de inclusão. Na metanálise foram incluídos 11 estudos, totalizando dados de 38.189 pacientes. Encontrou-se associação entre síndrome metabólica e periodontite com um OR de 1,78 (IC 95% 1,38- 2,30), e heterogeneidade de  $i^2=93\%$ . Para investigar a alta heterogeneidade foram rodadas análises sequenciais, excluindo-se um estudo por vez; metarregressão avaliando-se isoladamente tabagismo, critério de diagnóstico para síndrome metabólica e protocolo de exame periodontal; análise de subgrupos analisando-se em separado estudos em população asiática e não asiática e análise de sensibilidade. Nenhuma técnica empregada reduziu a heterogeneidade a valores considerados moderados.

**CONCLUSÃO** Os achados deste estudo reportam uma chance cerca de 80% maior de indivíduos portadores de síndrome metabólica apresentarem periodontite quando comparados a indivíduos sem a síndrome. Devido à alta heterogeneidade encontrada, estudos de intervenção bem controlados são necessários para que se conheça melhor a força desta associação.

PALAVRAS-CHAVE: periodontite, metanálise, síndrome metabólica.

## INTRODUÇÃO

Síndrome metabólica é uma desordem metabólica que reúne componentes que aumentam o risco para eventos cardiovasculares e para o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Ainda que existam diferentes conceitos para o diagnóstico da síndrome, segundo a proposta mais recente, da *International Diabetes Federation* (IDF) e da *American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI), em 2009, um indivíduo é considerado portador de síndrome metabólica quando apresenta três das seguintes características: glicose plasmática aumentada, hipertensão, hipertrigliceridemia, colesterol HDL em baixas concentrações e circunferência abdominal elevada (ALBERTI *et al.*, 2009). Sua prevalência varia de acordo com as regiões dos estudos e dos critérios de diagnóstico utilizados, mas estima-se que um quarto da população mundial seja portador de síndrome metabólica e que a sua frequência aumenta de acordo com o aumento da idade dos indivíduos (GRUNDY, CLEEMAN, DANIELS, DONATO, ECKEL, FRANKLIN, GORDON, KRAUSS, SAVAGE, SMITH, *et al.*, 2005).

As periodontites são doenças que acometem os tecidos de suporte dos dentes e, em geral, não apresentam sintomatologia dolorosa. Em estágios avançados da doença, os indivíduos acometidos podem reportar mobilidade dentária, halitose, alterações na posição dos dentes e histórico de abscessos frequentes. O diagnóstico é realizado pelo cirurgião-dentista através de exame clínico, sendo que sinais e sintomas da presença da doença somente são percebidos pelo paciente nos estágios finais da doença. Dados a respeito da prevalência de periodontite são bastante variáveis na literatura, mas estima-se que atualmente de 20 a 60% da população seja portadora de doenças periodontais, de 5 a 15% na sua maneira mais severa (ALBANDAR, 2002; BAELUM e SCHEUTZ, 2002; CORBET, ZEE e LO, 2002; GJERMO *et al.*, 2002; SHEIHAM e NETUVELI, 2002). O tabagismo e o diabetes são fatores de risco para as periodontites reconhecidos há muito tempo (TAYLOR *et al.*, 1998; BERGSTROM, ELIASSON e DOCK, 2000; BORRELL e PAPAPANOU, 2005). Atualmente, entretanto, diversos estudos têm demonstrado uma possível associação entre as periodontites e outras desordens sistêmicas, entre elas doenças cardiovasculares (TONETTI e VAN DYKE, 2013), obesidade (SAXLIN *et al.*, 2010; MORITA *et al.*, 2011; GORMAN *et al.*, 2012),

resistência à insulina (NIBALI *et al.*, 2007) e síndrome metabólica (KUSHIYAMA, SHIMAZAKI E YAMASHITA, 2009; ANDRIANKAJA *et al.*, 2010; HAN *et al.*, 2010; KWON *et al.*, 2011; FUKUI *et al.*, 2012; HAN *et al.*, 2012).

A associação da síndrome metabólica e das doenças periodontais tem sido alvo de investigação. A plausibilidade biológica para essa relação seria o estado pró-inflamatório provocado pelas duas patologias, sendo as citocinas e os mediadores inflamatórios da fase aguda os principais responsáveis por essa relação. A presença de uma inflamação subclínica permanente induziria o desenvolvimento de resistência à insulina e poderia perturbar o equilíbrio final das interações entre as citocinas e o periodonto. Ainda, pode-se supor que a periodontite tenha influência na saúde geral uma vez que altera a susceptibilidade do hospedeiro às doenças sistêmicas através do acúmulo de bactérias gram-negativas e mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, caracterizando um quadro inflamatório, fator também existente na presença de síndrome metabólica (TAYLOR *et al.*, 1996; ECKEL, GRUNDY e ZIMMET, 2005; GRUNDY, CLEEMAN, DANIELS, DONATO, ECKEL, FRANKLIN, GORDON, KRAUSS, SAVAGE, SMITH, *et al.*, 2005; MEALEY, OATES, 2006).

A respeito dessa possível associação encontram-se diversos estudos na literatura, transversais em sua maioria, e os dados apresentados por eles são discrepantes. Muitos estudos reportam uma associação positiva, porém com grandes variações nas estimativas e intensidade dessa associação (KUSHIYAMA, SHIMAZAKI e YAMASHITA, 2009; ANDRIANKAJA *et al.*, 2010; HAN *et al.*, 2010; KWON *et al.*, 2011; FUKUI *et al.*, 2012; HAN *et al.*, 2012), outros não encontraram associação entre síndrome metabólica e periodontite (BORGES *et al.*, 2007; BENGUIGUI *et al.*, 2010). Diferenças nos critérios de diagnóstico de periodontite e de síndrome metabólica, falta de calibração dos examinadores, dificuldade de controle de fatores de confundimento e viés de seleção dos participantes podem explicar em parte a variação das estimativas de associação entre as duas doenças nas populações investigadas.

Neste sentido, realizar revisões sistemáticas de estudos observacionais torna-se uma importante ferramenta para verificar hipóteses etiológicas, principalmente quando se encontram divergências na literatura. Recentemente, um estudo foi

publicado com resultados que apontam para possíveis associações significativas entre síndrome metabólica e doenças periodontais (NIBALI *et al.*, 2013).

O objetivo do presente estudo foi avaliar as evidências quanto à associação entre síndrome metabólica (SM) e periodontite (DP) através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais.

## METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi realizada com base nas diretrizes para metanálises de estudos observacionais (STROUP *et al.*, 2000).

### Estratégia de Busca

Realizou-se uma busca sistemática nos meios eletrônicos para que fossem encontrados artigos científicos publicados até 30 de julho de 2013, sem restrições quanto ao idioma, que tratassem da associação entre Síndrome Metabólica e Doença Periodontal. Três bases de dados serviram de fonte para a busca dos estudos: *Medline* (acessado via *Pubmed*), EMBASE e *Biblioteca Cochrane*. Na estratégia de busca utilizaram-se palavras-chave e operadores booleanos (“ou” e “e”) fazendo-se a combinação de tesouros relacionados à doença periodontal e à Síndrome Metabólica. Dessa maneira, a estratégia de busca englobou: [(“periodontal attachment loss”) OR (periodontics) OR (gingivitis) OR (“periodontal diseases”) OR (“gingival bleeding”) OR (periodontitis)) AND ((“metabolic syndrome x”) OR (“metabolicsyndrome”) OR (“syndrome x”) OR (plurimetabolic))].

Com a finalidade de encontrar estudos não publicados, fez-se uma busca a partir do ano de 2006 nos resumos de anais dos principais encontros científicos da área de Periodontia: *Europeperio*, promovido pela Federação Européia de Periodontia; *IADR General Session*, promovido pela Associação Internacional de Pesquisa em Odontologia e *AAP Annual Meeting*, promovido pela Academia Americana de Periodontia. Além disso, avaliaram-se as referências bibliográficas dos estudos selecionados para a identificação de possíveis estudos não localizados anteriormente através dos meios já mencionados.

### Crítérios para a seleção dos estudos

Dois revisores (MLM e PW) identificaram os estudos elegíveis para a revisão sistemática e metanálise baseados no título e no resumo dos mesmos, de maneira independente. Os resumos selecionados tiveram o texto lido na íntegra. A concordância inter-revisores para os resumos e os estudos incluídos na revisão sistemática teve kappa de 0,95 e 0,86, respectivamente. As discordâncias entre os revisores foram solucionadas por um terceiro revisor (RVO).

Para ser incluído na revisão sistemática cada estudo deveria preencher os seguintes critérios:

- Ser estudo epidemiológico original.
- Ser estudo observacional: transversal, caso-controle ou coorte.
- Ter amostra composta por adultos.
- Possuir pelo menos uma medida clínica para o diagnóstico de periodontite.
- Possuir critérios definidos para o diagnóstico de síndrome metabólica
- Possuir medidas de associação entre doença periodontal e síndrome metabólica “*odds ratio*” (OR), risco relativo (RR) ou taxa de prevalência (PR).

Os estudos que não preencheram os critérios de inclusão foram excluídos da análise e os motivos de suas exclusões estão reportados no fluxograma (Figura 1).

Extração dos dados:

Os dados foram extraídos de maneira independente, por dois cirurgiões-dentistas pós-graduados e com experiência em epidemiologia clínica. Os dados extraídos incluíram idade, gênero, tabagismo, o desenho experimental do estudo, os critérios de diagnóstico utilizados para doença periodontal e para síndrome metabólica, número total de participantes do estudo, número de participantes com doença periodontal e síndrome metabólica, desfechos do estudo e medidas de associação (OR ou RR). Os revisores estavam cegos em relação ao título, autoria e origem dos estudos e tinham acesso apenas ao corpo do texto dos mesmos.

Análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos

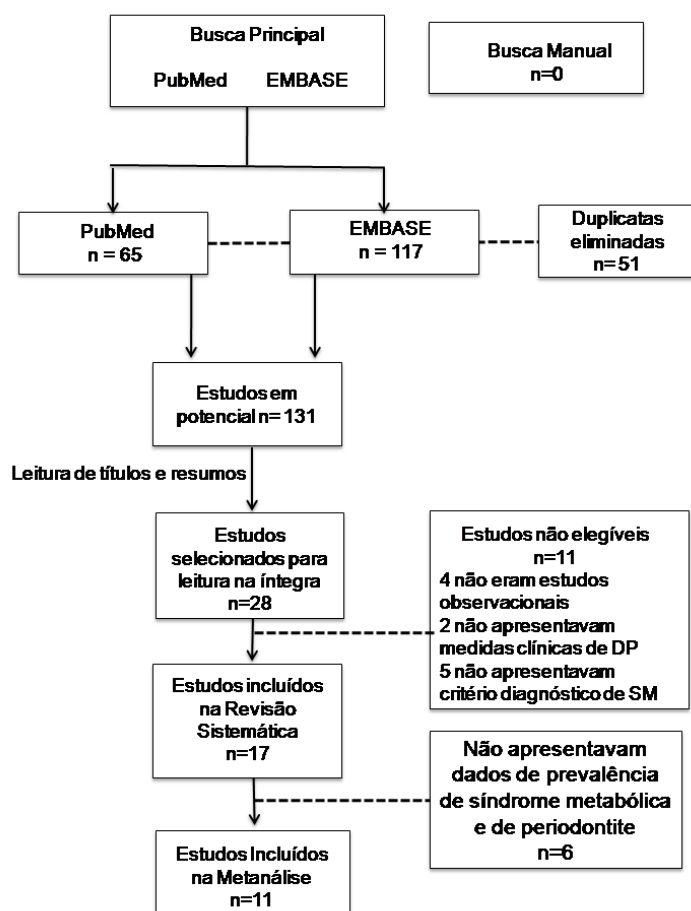
Para análise da qualidade metodológica dos artigos utilizou-se a escala de Newcastle-Ottawa, para estudos não randomizados (WELLS *et al.*).

#### Análise estatística

Para o cálculo da medida de efeito geral dos estudos incluídos na metanálise foram utilizados os dados de prevalência de periodontite e de síndrome metabólica reportados nos estudos (BLETTNER *et al.*, 1999). Para estudos de coorte e de caso-controle utilizaram-se os dados da observação basal. Quando esta informação não estava presente de maneira explícita, foi feito o cálculo desse número sempre que os dados publicados permitiram. Em casos onde o cálculo não foi possível, o contato com os autores foi realizado através de correio eletrônico. A fim de tratar de forma adequada a possível variabilidade entre os estudos, foram utilizados modelos de efeito randômico nas análises. Para investigar a heterogeneidade foram usadas três estratégias, sendo que alta heterogeneidade foi considerada sempre que  $i^2$  foi maior que 50% (HIGGINS e THOMPSON, 2002). Na primeira etapa foram rodadas análises sequenciais excluindo-se um estudo por vez, observando-se a mudança proporcionada por cada exclusão no  $i^2$ . Na segunda etapa realizou-se metarregressão univariada para avaliar o efeito de variáveis clínicas e metodológicas nas estimativas de heterogeneidade. Como terceira etapa de investigação de heterogeneidade fez-se análise por subgrupos. Foi feita análise de sensibilidade incluindo somente os estudos que receberam oito ou nove estrelas na avaliação de qualidade da escala Newcastle-Ottawa (WELLS *et al.*). A presença de viés de publicação foi investigada a partir do gráfico de funil e teste de Egger. Para todas as análises mencionadas utilizou-se o *software* STATA (versão 11; Stata Corp, Collerger Station, Texas).

## RESULTADOS

Através da busca eletrônica foram identificados 131 estudos e nenhum estudo novo foi identificado através da busca manual. Desses, 106 foram excluídos baseando-se no título e resumo dos mesmos, tendo restado 28 estudos para avaliação na íntegra. Dezessete preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática e onze foram utilizados para a metanálise, totalizando dados de 38.189 participantes (Figura.1).



**Figura 1. Fluxograma da busca, seleção e inclusão dos estudos.**

A tabela 1 resume os estudos incluídos na revisão. Os estudos foram publicados entre 2007 e 2013 e grande parte deles foi realizada em países orientais. Há cinco estudos realizados no Japão, três na Coreia, um na China e um em Taiwan. Entre os estudos realizados em população ocidental, existem três estudos provenientes dos Estados Unidos, um do Brasil, um da Finlândia, um da Jordânia e um da França. Em relação ao tamanho da amostra, oito deles têm amostra de até 400 pessoas, quatro têm em torno de mil pessoas, cinco têm amostra próxima ou superior a três mil e um tem amostra superior a dez mil pessoas. Seis estudos realizaram exame periodontal completo, sete estudos utilizaram o Índice Periodontal Comunitário (CPI) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1997) para o diagnóstico de periodontite, um estudo utilizou classificação de Page e Eke (PAGE E EKE, 2007), um usou a classificação de Machtei (MACHTEI *et al.*, 1992) e os demais utilizaram critérios próprios para este diagnóstico. Grande parte dos estudos

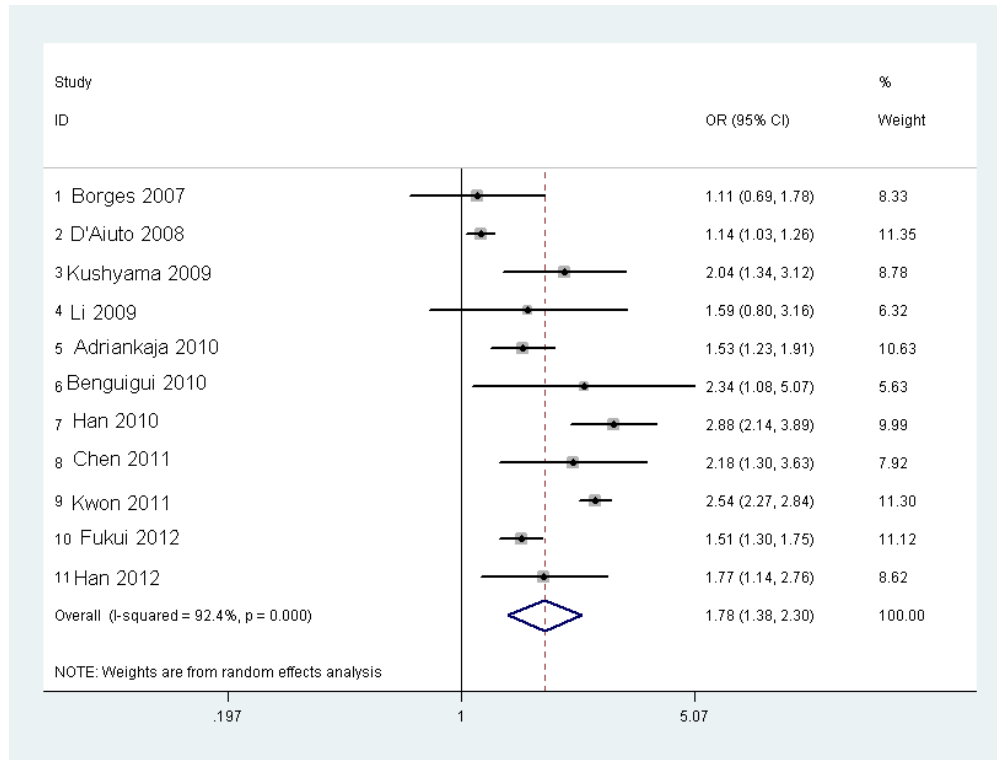


incluídos relatou ter havido calibragem ou treinamento dos examinadores, apenas três estudos não relataram esse fato (KHADER *et al.*, 2008; KUSHIYAMA, SHIMAZAKI e YAMASHITA, 2009; CHEN *et al.*, 2011). Para o diagnóstico de síndrome metabólica, nove estudos utilizaram os critérios do NCEP-ATPIII, quatro estudos empregaram o critério do IDF 2005, três estudos usaram o critério do IDF e AHA/NHBLI 2009 e um estudo utilizou o critério da OMS. Dados reportados a respeito de prevalência de periodontite variam entre 5,77% e 78,82% e de síndrome metabólica variam entre 9,06% e 57,31%. Todos os estudos incluídos controlaram para fatores de confundimento. Entre eles os mais controlados foram idade, gênero e tabagismo.

Dentre os estudos que não foram incluídos na metanálise, em todos havia falta de dados para cálculo de prevalência de periodontite e/ou síndrome metabólica (KHADER E TA'ANI, 2005; SHIMAZAKI *et al.*, 2007; MORITA *et al.*, 2009; MORITA *et al.*, 2010; TIMONEN *et al.*, 2010; SORA *et al.*, 2013). Dados a respeito das medidas de efeito encontrados por esses autores estão também reportados na tabela 1.

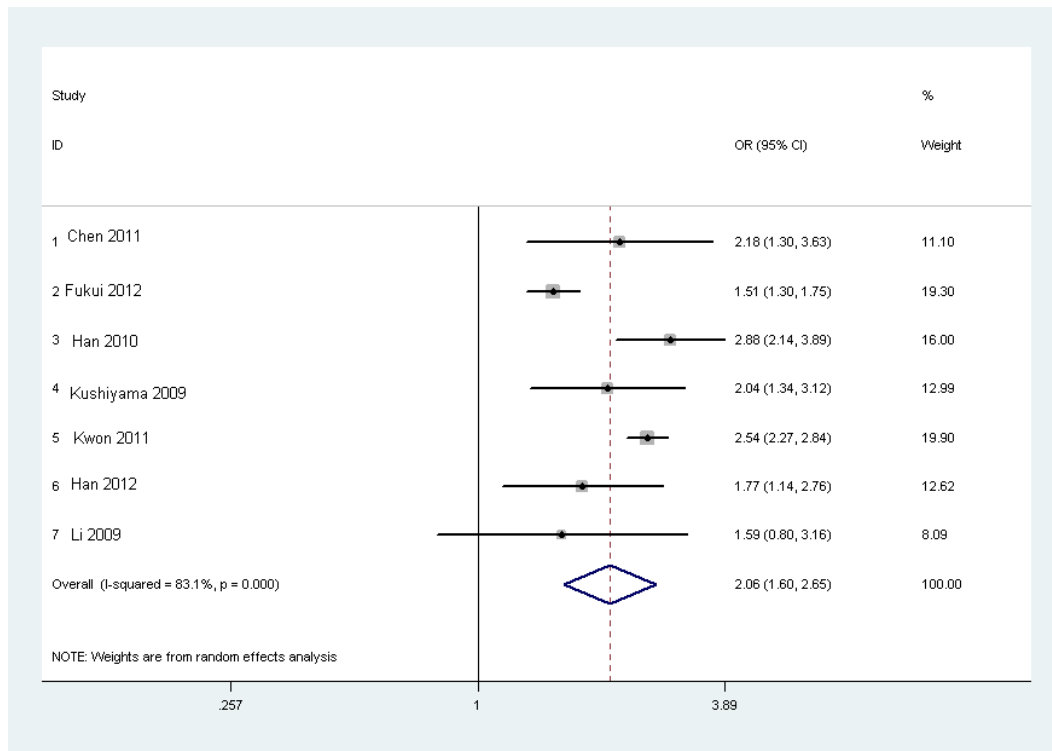
A tabela 2 mostra a avaliação de qualidade dos estudos incluídos na RS através da escala de qualidade Newcastle-Otawa, para estudos observacionais. De acordo com a escala o número de estrelas atribuídas pode variar de zero a nove, sendo que quanto maior o número de estrelas, maior é a qualidade do estudo.

A metanálise realizada com oito estudos transversais, dois estudos de caso e controle e um estudo de coorte mostrou associação positiva entre síndrome metabólica e periodontite. Encontrou-se um OR de 1,78 (IC 95% 1,38- 2,30), com heterogeneidade de  $i^2=93\%$  (Figura 2).

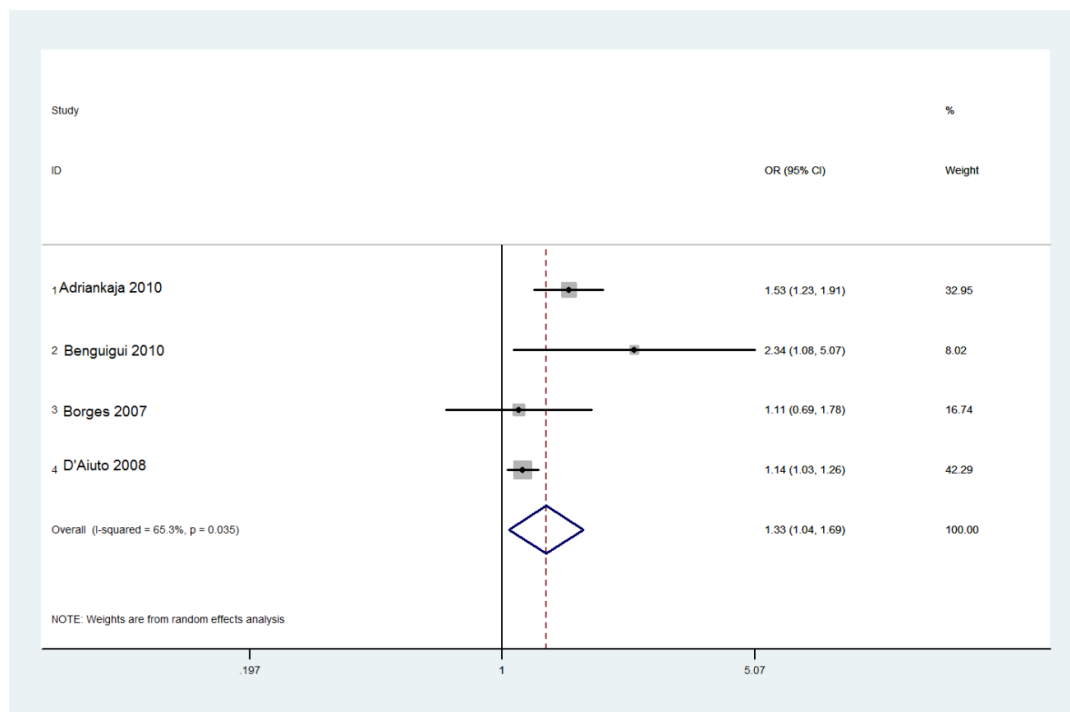


**Figura 2. Gráfico floresta dos estudos incluídos na metanálise.**

A análise da heterogeneidade foi realizada de três formas. Primeiramente, a metanálise foi rodada novamente excluindo-se um estudo por vez a fim de identificar se algum estudo em particular estaria contribuindo para a heterogeneidade. Esse procedimento manteve a heterogeneidade alta, sendo que a remoção de nenhum estudo sozinho reduziu heterogeneidade para menos de 80%. A seguir, foi realizada metarregressão avaliando-se individualmente tabagismo, o critério utilizado para diagnóstico de síndrome metabólica e a realização de exame periodontal parcial ou completo. Da mesma forma, nenhuma das análises reduziu a heterogeneidade. Posteriormente fez-se análise por subgrupos, separando-se os estudos em populações asiáticas dos estudos realizados em populações não asiáticas e houve redução na heterogeneidade nos dois grupos. Para a população de asiáticos encontrou-se um OR de 2,06 (IC95% 1,6- 2,85) e  $i^2=83,1\%$  (Figura 3) e para a população não asiática encontrou-se um OR de 1,12 (IC95% 1,04- 1,68) e  $i^2= 65,3\%$  (Figura 4). A análise de sensibilidade incluiu quatro estudos (D'aiuto *et al.*, 2008; Benguigui *et al.*, 2010; Fukui *et al.*, 2012; Han *et al.*, 2012) e heterogeneidade manteve-se alta ( $i^2= 79,2\%$ ).

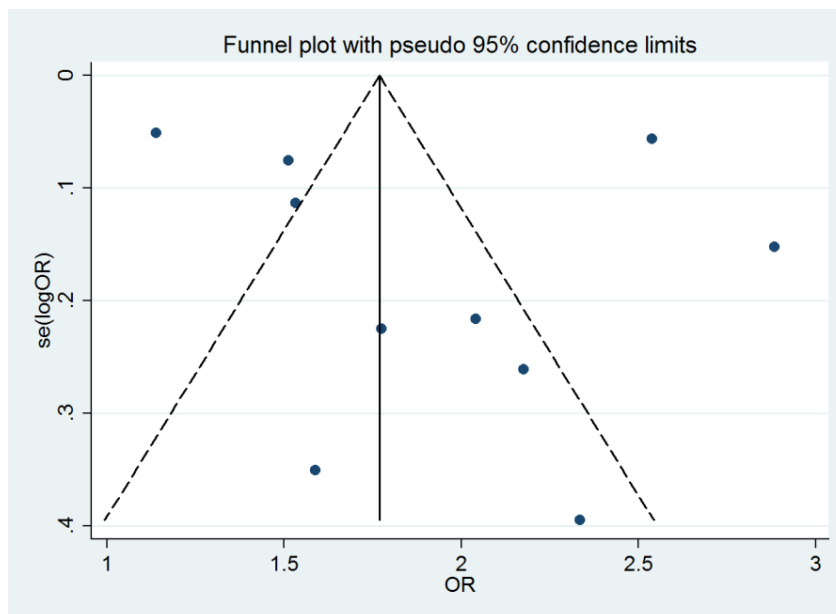


**Figura 3. Gráfico floresta da análise de subgrupos feita com estudos em população asiática.**



**Figura 4. Gráfico floresta da análise de subgrupos feita com estudos em população não asiática.**

A possibilidade de viés de publicação foi avaliada através do gráfico de funil (Figura 5). O teste de Egger foi realizado para avaliar a simetria do gráfico e através do seu resultado pode-se inferir que não há viés de publicação ( $p=0,603$ ).



**Figura 5 Gráfico de funil.**

## DISCUSSÃO

Os achados deste estudo reportam uma chance cerca de 80% maior de indivíduos portadores de síndrome metabólica apresentarem periodontite quando comparados a indivíduos sem a síndrome. Esses resultados estão de acordo com uma publicação recente que encontrou uma razão de chance de 1,71 (1,44- 2,03) para a associação entre síndrome metabólica e periodontite (NIBALI *et al.*, 2013). Apesar de ter-se encontrado uma associação positiva, também se verificou uma alta heterogeneidade entre os estudos incluídos na metanálise, o que indica que o resultado deve ser observado com cautela.

Entre os fatores que contribuem para a alta heterogeneidade encontrada pode-se assinalar a natureza própria dos estudos observacionais. Sabe-se que estudos observacionais estão mais sujeitos à presença de vieses e o número de vieses presentes em cada estudo é variável. Dessa maneira, estudos com diferentes níveis de qualidade geram resultados também diferentes entre si. Ainda assim, metanálises de estudos observacionais são uma importante ferramenta para se

verificar questões etiológicas e para se acessar fatores de risco e as suas associações com desfecho de doenças. Ainda, oportunizam uma investigação da qualidade dos estudos realizados até o momento, elucidando pontos a serem melhorados em investigações futuras.

Além das questões metodológicas inerentes aos estudos observacionais, poder-se-ia pensar que a alta heterogeneidade encontrada estaria relacionada com as diferenças nos critérios diagnósticos utilizados para a periodontite e para a síndrome metabólica. Dessa maneira, indivíduos com as mesmas características poderiam ter sido considerados saudáveis ou doentes dependendo do critério utilizado. Esse parece ser um problema recorrente na Periodontia em se tratando de diagnóstico populacional de periodontite. Em relação às doenças periodontais, para se verificar extensão e severidade de doença o protocolo de exame considerado padrão ouro é o exame dos seis sítios de todos os dentes presentes (SUSIN, KINGMAN E ALBANDAR, 2005). Apenas alguns dos estudos incluídos neste trabalho realizaram protocolo de exame periodontal completo, a grande maioria realizou exame periodontal parcial, e sabe-se que exames parciais subestimam a mensuração de doença (KINGMAN *et al.*, 1988; KINGMAN e ALBANDAR, 2002; SUSIN, KINGMAN E ALBANDAR, 2005). Além de diferenças relativas ao protocolo de exame, encontrou-se uma variedade nos critérios de diagnóstico de periodontite, tendo sido o CPI o critério mais frequente. Inicialmente o Índice Periodontal Comunitário de Necessidades de Tratamento (CPITN) (AINAMO *et al.*, 1982) foi desenvolvido para verificar as necessidades de tratamento na população e determina que se verifique em dez dentes específicos a presença de sangramento gengival, de cálculo supra e subgengival e de bolsas periodontais (segregando-as em bolsas de 4-5mm e de 6mm ou mais). Mais tarde, por recomendações da organização mundial da saúde, adicionou-se ao exame a mensuração de perda de inserção e este índice foi renomeado Índice Periodontal Comunitário. Ainda que não tenha sido criado para este fim, o CPI é amplamente utilizado em pesquisas epidemiológicas, apesar de se saber que ele não reproduz fidedignamente as condições periodontais das populações avaliadas (BAELUM *et al.*, 1993; KINGMAN e ALBANDAR, 2002; BASSANI, DA SILVA e OPPERMANN, 2006) tanto pelo seu caráter de exame parcial quanto pelo fato de assumir que as condições avaliadas no exame ocorrem de maneira hierárquica.

Também não se observa uma padronização quanto aos critérios de diagnóstico de síndrome metabólica utilizados em diferentes estudos. Diversos estudos utilizaram os critérios do NCEP-ATP III, que não considera as diferentes composições corporais das populações para definir os pontos de corte de circunferência abdominal. Como existem diferenças nas composições corporais entre diferentes etnias (TANAKA, HORIMAI e KATSUKAWA, 2003), parece correto estipular pontos de corte que indiquem alterações na quantidade de gordura visceral específicos para cada população, como preconizam os critérios propostos pela IDF e pela AHA/NHBLI em 2005 (ALBERTI *et al.*, 2005; GRUNDY, CLEEMAN, DANIELS, DONATO, ECKEL, FRANKLIN, GORDON, KRAUSS, SAVAGE, SMITH JR, *et al.*, 2005) e pelo consenso das duas entidades em 2009 (ALBERTI *et al.*, 2009). Quando se utilizam os critérios do NCEP- ATP III, onde não há essa diferenciação, pode-se imaginar que alguns índices de prevalência de SM estejam subestimados naquelas populações, como é o caso de alguns estudos encontrados em população oriental (KUSHIYAMA, SHIMAZAKI E YAMASHITA, 2009; CHEN *et al.*, 2011; KWON *et al.*, 2011; FUKUI *et al.*, 2012), para as quais se encontram recomendações de pontos de corte diferenciados (ALBERTI *et al.*, 2005; GRUNDY, CLEEMAN, DANIELS, DONATO, ECKEL, FRANKLIN, GORDON, KRAUSS, SAVAGE, SMITH JR, *et al.*, 2005; MATSUZAWA, FUNAHASHI E NAKAMURA, 2011).

Além da associação da periodontite com a síndrome metabólica em si, alguns autores também verificaram a associação da periodontite e cada um desses fatores isoladamente. Quando os componentes são avaliados em separado os resultados variam desde uma ausência de associação a um OR (IC 95%) ajustado de até 1,8 (1,2- 2,8) para circunferência abdominal aumentada (SHIMAZAKI *et al.*, 2007), 2,20 (1,40- 3,60) para baixos níveis de colesterol HDL (SHIMAZAKI *et al.*, 2007), 1,59 (1,20- 2,11) para hipertensão (KUSHIYAMA, SHIMAZAKI E YAMASHITA, 2009), 2,20 (1,3- 3,9) para alterações da homeostase glicêmica (SHIMAZAKI *et al.*, 2007) e um OR cru de 1,38 (1,17 – 1,62) para hipertrigliceridemia (KWON *et al.*, 2011). Entretanto, sabe-se que a síndrome metabólica representa mais do que o simples somatório dos seus componentes e que o indivíduo com esse diagnóstico apresentaria um quadro sistêmico diferente dos indivíduos apenas obesos, hipertensos, com hipertrigliceridemia, com baixos níveis de colesterol HDL ou com hiperglicemia, apresentando um quadro pró-inflamatório diferenciado (ECKEL,

GRUNDY E ZIMMET, 2005; GRUNDY, CLEEMAN, DANIELS, DONATO, ECKEL, FRANKLIN, GORDON, KRAUSS, SAVAGE, SMITH JR, *et al.*, 2005). O indivíduo que apresenta SM possui um risco aumentado de desenvolver outras patologias, além do risco isolado dos seus componentes, e da mesma forma acontece o olhar para a associação entre a SM e as doenças periodontais. Acredita-se que o indivíduo portador de SM apresente características particulares no seu quadro sistêmico que aumentariam a sua chance de desenvolver periodontite. Sendo assim, seria lícito supor que o tratamento de uma patologia modificaria a manifestação da outra, reforçando o benefício do tratamento de ambas para se otimizar resultados na busca da saúde dos indivíduos.

De acordo com esses achados pode-se concluir que há uma associação significativa entre a presença de síndrome metabólica e periodontite, ainda que haja uma alta heterogeneidade relacionada aos valores encontrados. Dessa maneira, a realização de estudos de intervenção bem controlados, com um menor nível de vieses presentes, é importante para que se possa conhecer melhor a força dessa associação.

Tabela 1. Dados descritivos dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano País de origem	Tipo de Estudo	Amostra (n)	Idade média (anos)	Homens (%)	Fumantes (%)	Critério de Periodontite	Protocolo de exame	Critério de Síndrome Metabólica	Medidas de Associação* OR ou RR (IC 95%)
<b>Borges 2007 Brasil</b>	Transversal	318	57	46,2	64,3	CPI	Parcial	NCEP- ATP III	Associação entre DP e SM OR 1,11 (0,67-1,83)
<b>Shimazaki 2007 Japão</b>	Transversal	584	55,7	Zero	06,7	Dentes com PS $\geq$ 2mm e dentes com PI $\geq$ 3mm	Parcial	NCEP-ATP III	Associação entre DP e SM Mulheres com média de PS $\geq$ 2mm: OR de 4,7 (2,4-9,7) Mulheres com média de PI $\geq$ 3mm: OR de 3,3 (1,2-8,8)
<b>D' Aiuto 2008 EUA</b>	Transversal	13677	40,7	62,0	30,6	Moderada: dois sítios em dentes diferentes com PI $\geq$ 4 ou um sítio com PS $\geq$ 4mm. Severa: : dois sítios em dentes diferentes com PI $\geq$ 4 ou um sítio com PS $\geq$ 4mm.	Parcial	IDF 2005	Associação encontrada entre DP e SM Periodontite moderada: OR 1,07 (0,84-1,36). Para >44 anos OR 1,06 (0,83-1,34), para não fumantes OR 0,91 (0,56-1,48) Periodontite severa: OR 1,45 (0,91-2,33). Para >44 anos OR 1,74 (1,10-2,76), para não fumantes OR 2,31 (1,13-4,73).
<b>Kahader 2008 Jordânia</b>	Transversal	156	47,2	35,9	41,0	Medições de PS $\geq$ 3 e de PI $\geq$ 3	Completo	NCEP-ATP III	Associação entre SM e DP Portadores de SM apresentaram em média 2,2mm a mais de profundidade de sondagem e 0,9 a mais de perda de inserção do que indivíduos sem SM.
<b>Kushiyama 2009 Japão</b>	Transversal	1070	63,3	26,7	09,2	CPI	Completo	NCEP-ATPIII	Associação entre SM e DP OR 2,13 (1,22-3,7)
<b>Li 2009 China</b>	Caso-controle	208	60,9	56,7	20,2	Usou PI como aferição principal. Dividiu a amostra em tertis de acordo com o % de sítios com PI $\geq$ 3.	Completo	IDF 2005	Associação entre SM e DP OR para os tertis de % PI $\geq$ 3 e SM: 0-33 OR 6,91 (1,07-44,77) 33-67 OR 9,89 (1,5-65,24) 67-100 OR 15,60 (2,2-110,43)
<b>Morita 2009 Japão</b>	Transversal	2478	43,3	81,8	32,1	CPI	Parcial	IDF 2005para japoneses**	Associação de SM e DP OR de 2,4 (1,7-2,7)
<b>Andriankaja 2010 EUA</b>	Transversal	7431	40,45	47,32	26,77	PS média $\geq$ 2,5mm	Parcial	NCEP-ATPIII	Associação entre SM e DP OR 2,1 (1,2 -3,7) Em homens OR 1,0 (0,6 -1,7) Em mulheres OR 4,7 (2,0 -11,2).
<b>Benguigui 2010 França</b>	Transversal	255	57,9	54,9	19,2	Moderada: 2 ou mais sítios interproximais de dentes diferentes com PI $\geq$ 4mm ou PS $\geq$ 5mm. Severa: 2 ou mais sítios interproximais de dentes diferentes com PI $\geq$ 6mm ou PS $\geq$ 5mm.	Completo	NCEP-ATPIII	Associação entre SM e DP Moderada: OR 1,54 (0,59-4,01) Severa: OR 1,97 (0,74-5,23)
<b>Han 2010 Coreia do Sul</b>	Transversal	1046	42,3	43,7	26,5	CPI	Parcial	AHA/NHBLI e IDF 2009	Associação entre SM e DP OR 1,70 (1,22-2,37)
<b>Morita 2010 Japão</b>	Coorte Retrospectiva	1023	37,1	71,0	31,3	CPI	Parcial	IDF 2005 para japoneses**	Associação entre DP e SM OR de 1,6 (1,1- 2,2) de indivíduos com periodontite apresentarem pelo menos um dos componentes de SM após 04 anos de acompanhamento.
<b>Timonen 2010 Finlândia</b>	Transversal	2050	46,0	39,2	Zero	Dentes com presença de PS $\geq$ 4mm e dentes com presença de PS $\geq$ 6mm.	Completo	OMS	Associação entre SM e DP RR de 1,25 (1,04- 1,50) para PS $\geq$ 4 RR de 1,67 (1,04- 2,69) para PS $\geq$ 6
<b>Chen 2011 Taiwan</b>	Coorte	253	58,8	46,2	29,6	Ramfjord	Parcial	NCEP-ATPIII	Associação entre DP e SM OR 2,736 (1,293-5,79)



<b>Fukui 2012 Japão</b>	Transversal	6421	43,4	76,9	25,1	Moderada: PS 4-5mm e PI 4-5mm Severa: PS $\geq$ 6mm e PI $\geq$ 6mm (analisou PS e PI separadamente, não estabeleceu um critério de doença periodontal).	Parcial	NCEP-ATPIII	Associação para DP e SM Moderada OR 1,25 (1,05-1,49) Severa OR 1,32 (1,01-1,71)
<b>Kwon 2011 Coréia</b>	Transversal	7178	45,6	37,5	37,0	CPI	Parcial	NCEP-ATPIII	Associação entre DP e SM OR 1,55 (1,32-1,83)(ajustado)
<b>Han 2012 Coréia do Sul</b>	Caso-controle	332	44,06	58,4	32,9	CPI	Parcial	AHA/NHBLI e IDF 2009	Associação entre DP e SM OR 1,76 (1,06-2,93)
<b>Sora 2013 USA</b>	Transversal	283	55,3	24,0	42,0	Marchtei	Completo	NCEP-ATP III	Associação entre SM e DP Sítios com PS $\geq$ 5mm: RR 2,18 (0,98 – 4,87) Sítios com PI $\geq$ 6mm : RR 2,77 (1,11 – 6,93)

\*Ajustado para fatores de confundimento. \*\*IDF 2005 para japoneses: considera os critérios estabelecidos pelo IDF em 2005 com medidas de circunferência abdominal  $\geq$ 90 cm para mulheres e  $\geq$  85 para homens (MATSUZAWA, 2005).

**Tabela 2. Escala Newcastle-Otawa para Avaliação de Qualidade de Estudos Observacionais.**

Referência do Estudo (Autor, Ano)	Seleção dos Indivíduos	Comparabilidade	Avaliação do Desfecho de Interesse	Total
Borges 2007	*	*	**	4
Shimazaki 2007	**	**	**	6
D’Aiuto 2008	****	**	**	8
Kahder 2008		*	**	3
Kushiyaama 2009	*	**	**	5
Li 2009	**	*	**	5
Morita 2009	**	*	**	5
Adriankaja 2010	***	**	**	7
Benguigui 2010	****	**	**	8
Han 2010	***	**	**	7
Morita 2010	**	**	**	6
Timonen 2010	***	*	*	5
Chen 2011	**	**	*	5
Fukui 2012	***	**	***	8
Kwon 2011	**	**	**	6
Han 2012	****	**	***	9
Sora 2013	***	**	***	8

Número máximo de estrelas atribuídas a cada unidade de análise: seleção (\*\*\*\*), comparabilidade (\*\*), avaliação do desfecho (\*\*\*).

**Tabela Suplementar. Tabela com os artigos selecionados para a leitura na íntegra que não preencheram os critérios de elegibilidade.**

Não tratava da relação entre doença periodontal e síndrome metabólica.	Nibali 2007, Merchant 2011
Estudo não era observacional do tipo transversal, coorte ou caso-controle.	Marchetti 2012
Não relatava pelo menos uma medida clínica para diagnóstico de periodontite	Nesbitt 2010, Bensley 2011, Yoneda 2012,
Não apresentava critério de diagnóstico de periodontite	Guize 2006,
Não apresentava critério de diagnóstico de síndrome metabólica	Pozharistkaia 2004
Não apresentava medidas de associação por OR ou RR	Chomkhakhai 2009, Bracho 2011

## REFERÊNCIAS

AINAMO, J. et al. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). **Int Dent J**, v. 32, n. 3, p. 281-91, Sep 1982. ISSN 0020-6539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6958657> >.

ALBANDAR, J. M. Periodontal diseases in North America. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 31-69, 2002. ISSN 0906-6713. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102702> >.

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-5, Oct 2009. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654> >.

\_\_\_\_\_. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-62, 2005 Sep 24-30 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182882> >.

ANDRIANKAJA, O. M. et al. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. In: (Ed.). **Aust Dent J**. Australia, v.55, 2010. p.252-9. ISBN 1834-7819 (Electronic)0045-0421 (Linking).

BAELUM, V. et al. Influence of CPITN partial recordings on estimates of prevalence and severity of various periodontal conditions in adults. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 21, n. 6, p. 354-9, Dec 1993. ISSN 0301-5661. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306612> >.

BAELUM, V.; SCHEUTZ, F. Periodontal diseases in Africa. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 79-103, 2002. ISSN 0906-6713. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102704> >.

BASSANI, D. G.; DA SILVA, C. M.; OPPERMANN, R. V. Validity of the "Community Periodontal Index of Treatment Needs" (CPITN) for population periodontitis screening. **Cad Saude Publica**, v. 22, n. 2, p. 277-83, Feb 2006. ISSN 0102-311X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16501740> >.

BENIGUI, C. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. In: (Ed.). **J Clin Periodontol**. Denmark, v.37, 2010. p.601-8. ISBN 1600-051X (Electronic) 0303-6979 (Linking).

BERGSTROM, J.; ELIASSON, S.; DOCK, J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. **Journal of periodontology**, v. 71, n. 8, p. 1338-1347, 2000. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L31360289> >.

BLETTNER, M. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. **Int J Epidemiol**, v. 28, n. 1, p. 1-9, Feb 1999. ISSN 0300-5771. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10195657> >.

BORGES, P. K. et al. [Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease]. **Cad Saude Publica**, v. 23, n. 3, p. 657-68, Mar 2007. ISSN 0102-311X (Print)0102-311x.

BORRELL, L. N.; PAPAPANOU, P. N. Analytical epidemiology of periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 32 Suppl 6, p. 132-58, 2005. ISSN 0303-6979 (Print). Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16128835](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16128835) >.

CHEN, L. P. et al. Periodontal disease is associated with metabolic syndrome in hemodialysis patients. In: (Ed.). **Nephrol Dial Transplant**, 2011. ISBN 1460-2385 (Electronic)0931-0509 (Linking).

CORBET, E. F.; ZEE, K. Y.; LO, E. C. Periodontal diseases in Asia and Oceania. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 122-52, 2002. ISSN 0906-6713. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102706> >.

D'AIUTO, F. et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 10, p. 3989-3994, 2008. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352495049> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2522> >.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415-28, 2005 Apr 16-22 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836891> >.

FUKUI, N. et al. Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. **J Periodontol**, v. 83, n. 11, p. 1363-71, Nov 2012b. ISSN 0022-3492.

GJERMO, P. et al. Periodontal diseases in Central and South America. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 70-8, 2002. ISSN 0906-6713. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102703> >.

GORMAN, A. et al. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. **J Clin Periodontol**, v. 39, n. 2, p. 107-14, Feb 2012. ISSN 1600-051X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150475> >.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. **Cardiol Rev**, v. 13, n. 6, p. 322-7, 2005 Nov-Dec 2005. ISSN 1061-5377. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16708441> >.

HAN, D. H. et al. Periodontitis could be related factors on metabolic syndrome among Koreans: a case-control study. **J Clin Periodontol**, v. 39, n. 1, p. 30-7, Jan 2012. ISSN 1600-051X (Electronic) 0303-6979 (Linking).

\_\_\_\_\_. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: the Shiwha-Banwol Environmental Health Study. **J Clin Periodontol**, v. 37, n. 7, p. 609-16, Jul 2010b. ISSN 0303-6979.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Stat Med**, v. 21, n. 11, p. 1539-58, Jun 2002. ISSN 0277-6715. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111919> >.

KHADER, Y. et al. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. **J Periodontol**, v. 79, n. 11, p. 2048-53, Nov 2008. ISSN 0022-3492 (Print) 0022-3492.

KHADER, Y. S.; TA'ANI, Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: A meta-analysis. **Journal of Periodontology**, v. 76, n. 2, p. 161-165, 2005. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40542241> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2005.76.2.161> >.

KINGMAN, A.; ALBANDAR, J. M. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 11-30, 2002. ISSN 0906-6713. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102701> >.

KINGMAN, A. et al. Systematic errors in estimating prevalence and severity of periodontal disease. **J Periodontol**, v. 59, n. 11, p. 707-13, Nov 1988. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3264570> >.

KUSHIYAMA, M.; SHIMAZAKI, Y.; YAMASHITA, Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults. **J Periodontol**, v. 80, n. 10, p. 1610-5, Oct 2009. ISSN 1943-3670 (Electronic) 0022-3492 (Linking).

KWON, Y. E. et al. The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. **J Clin Periodontol**, v. 38, n. 9, p. 781-6, Sep 2011. ISSN 1600-051X (Electronic) 0303-6979 (Linking).

MACHTEI, E. E. et al. Clinical criteria for the definition of "established periodontitis". **J Periodontol**, v. 63, n. 3, p. 206-14, Mar 1992. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593413> >.

MATSUZAWA, Y. Metabolic syndrome--definition and diagnostic criteria in Japan. **J Atheroscler Thromb**, v. 12, n. 6, p. 301, 2005. ISSN 1340-3478. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394611> >.

MATSUZAWA, Y.; FUNAHASHI, T.; NAKAMURA, T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. **J Atheroscler Thromb**, v. 18, n. 8, p. 629-39, 2011. ISSN 1880-3873. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21737960> >.

MEALEY, B. L.; OATES, T. W.; PERIODONTOLOGY, A. A. O. Diabetes mellitus and periodontal diseases. **J Periodontol**, v. 77, n. 8, p. 1289-303, Aug 2006. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881798> >.

MORITA, I. et al. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. **J Dent Res**, v. 90, n. 2, p. 199-202, Feb 2011. ISSN 1544-0591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270462> >.

MORITA, T. et al. Association between periodontal disease and metabolic syndrome. **Journal of Public Health Dentistry**, v. 69, n. 4, p. 248-253, Fall 2009. ISSN 0022-4006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453864> >.

\_\_\_\_\_. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. **J Periodontol**, v. 81, n. 4, p. 512-9, Apr 2010. ISSN 0022-3492.

NIBALI, L. et al. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. **J Clin Periodontol**, v. 34, n. 11, p. 931-7, Nov 2007. ISSN 0303-6979. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17877746> >.

\_\_\_\_\_. Association between metabolic syndrome and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 3, p. 913-920, March 2013. ISSN 0021-972X 1945-7197 (electronic).

ORGANIZATION, W. H. **Oral Health Surveys Basic Methods**. 4<sup>th</sup>. Geneva: World Health Organization, 1997. 93.

PAGE, R. C.; EKE, P. I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. **J Periodontol**, v. 78, n. 7 Suppl, p. 1387-99, Jul 2007. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17608611> >.

SAXLIN, T. et al. Overweight and obesity weakly predict the development of periodontal infection. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 37, n. 12, p. 1059-1067, 2010. ISSN 0303-6979 1600-051X. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L360011896> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01633.x> >.

SHEIHAM, A.; NETUVELI, G. S. Periodontal diseases in Europe. **Periodontol 2000**, v. 29, p. 104-21, 2002. ISSN 0906-6713. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12102705> >.

SHIMAZAKI, Y. et al. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. In: (Ed.). **J Dent Res**. United States, v.86, 2007. p.271-5. ISBN 0022-0345 (Print) 0022-0345 (Linking).

SORA, N. D. et al. Metabolic syndrome and periodontitis in Gullah African Americans with type 2 diabetes mellitus. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. 6, p. 599-606, Jun 2013. ISSN 0303-6979.

STROUP, D. F. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008-12, Apr 2000. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789670> >.

SUSIN, C.; KINGMAN, A.; ALBANDAR, J. M. Effect of partial recording protocols on estimates of prevalence of periodontal disease. **J Periodontol**, v. 76, n. 2, p. 262-7, Feb 2005. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15974851> >.

TANAKA, S.; HORIMAI, C.; KATSUKAWA, F. Ethnic differences in abdominal visceral fat accumulation between Japanese, African-Americans, and Caucasians: a meta-analysis. **Acta Diabetol**, v. 40 Suppl 1, p. S302-4, Oct 2003. ISSN 0940-5429. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14618500> >.



TAYLOR, G. W. et al. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 30-9, Jul 1998. ISSN 1553-0841. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722688> >.

\_\_\_\_\_. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J Periodontol**, v. 67, n. 10 Suppl, p. 1085-93, Oct 1996. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8910827> >.

TIMONEN, P. et al. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. In: (Ed.). **J Dent Res**. United States, v.89, 2010. p.1068-73. ISBN 1544-0591 (Electronic)0022-0345 (Linking).

TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E.; WORKSHOP, W. G. O. T. J. E. A. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J Periodontol**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S24-9, Apr 2013. ISSN 1943-3670. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23631582> >.

WELLS, G. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assess the quality of non-randomized studies in meta-analysis., [www.ohri.ca/programs/clinical](http://www.ohri.ca/programs/clinical).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação faz parte de um projeto maior intitulado “Doença periodontal, síndrome metabólica e alterações da homeostase glicêmica”, que tem o objetivo de investigar a associação existente entre as duas patologias através da presente revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais, de um estudo observacional do tipo transversal e, também, de investigar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal e geral de pacientes portadores de periodontite e síndrome metabólica.

Através da revisão sistemática da literatura pode-se observar que a investigação desta associação tornou-se foco de interesse dentro da literatura médica e odontológica a partir de 2007 e que, desde então, diversos estudos observacionais, transversais em sua maioria, foram realizados. Ainda não são encontrados estudos clínicos bem controlados sobre o tema. Dessa forma, a evidência existente acerca das relações entre as duas doenças é oriunda quase que exclusivamente de estudos observacionais. Neste sentido, esta revisão sistemática torna-se oportuna não apenas com a finalidade de compilar os resultados em uma metanálise, mas também para uma análise descritiva dos trabalhos realizados, da presença de vieses que possam ter interferido nas estimativas encontradas e também de uma análise da qualidade metodológica dos trabalhos existentes até o momento. Dessa forma, espera-se além da análise crítica da literatura, elucidar pontos que possam ser aprimorados em pesquisas futuras.

A metanálise realizada com 11 estudos mostrou uma associação positiva entre a presença de síndrome metabólica e periodontite, o que está de acordo com a maior parte dos trabalhos realizados sobre o assunto. A alta heterogeneidade encontrada, entretanto, aponta para diferenças entre os estudos, o que indica que o resultado da metanálise deve ser considerado com parcimônia. Sabe-se que medidas de efeito oriundas de estudos observacionais são mais heterogêneas e isso se deve, em grande parte, a particularidades inerentes à natureza dos estudos. Estudos observacionais não são passíveis de serem controlados e, dessa maneira, estão mais sujeitos à presença de vieses. Neste trabalho não foi possível explicar a origem da alta heterogeneidade encontrada. Ainda que tenham sido feitas análises

avaliando-se protocolo de exame periodontal, critério de diagnóstico para síndrome metabólica, tabagismo e qualidade metodológica dos estudos, além de ter sido avaliado se algum estudo em particular estaria contribuindo, sozinho, para alta heterogeneidade. Devido à grande variação entre os estudos em relação aos critérios de periodontite utilizados para definir doença, não foi possível realizar uma análise da contribuição do critério de diagnóstico de periodontite para a heterogeneidade. De qualquer forma, pode-se imaginar que alguns dos dados reportados possam estar superestimados ou subestimados devido ao critério utilizado. Ainda que tenha sido encontrada associação entre síndrome metabólica e periodontite acredita-se que a força dessa associação não pode ser realmente estabelecida.

## REFERÊNCIAS

- ACHARYA, A.; BHAVSAR, N.; JADAV, B.; PARIKH, H. Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. **Metab Syndr Telat Disord**, v. 8, n. 4, p. 335-41, Aug 2010. ISSN 1557-8518. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575683> >.
- AL-ZAHRANI, M. S.; BISSADA, N. F.; BORAWSKIT, E. A. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. **J Periodontol**, v. 74, n. 5, p. 610-5, May 2003. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816292> >.
- ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-5, Oct 2009. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654> >.
- \_\_\_\_\_. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-62, 2005 Sep 24-30 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182882> >.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v. 15, n. 7, p. 539-53, Jul 1998. ISSN 0742-3071. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686693> >.
- ANDRIANKAJA, O. M. et al. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. **Australian dental journal**, v. 55, n. 3, p. 252-259, 2010. ISSN 1834-7819. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L360266312> >.
- BASTARD, J. P. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **Eur Cytokine Netw**, v. 17, n. 1, p. 4-12, Mar 2006. ISSN 1148-5493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16613757> >.
- BORGES, P. K. et al. [Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease]. **Cad Saude Publica**, v. 23, n. 3, p. 657-68, Mar 2007. ISSN 0102-311X (Print) 0102-311x.
- BROWNLEE, M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. **Diabetes**, v. 43, n. 6, p. 836-41, Jun 1994. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194672> >.
- CAMPUS, G. et al. Diabetes and periodontal disease: A case-control study. **Journal of Periodontology**, v. 76, n. 3, p. 418-425, 2005. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40668389> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2005.76.3.418> >.

CHAFFEE, B. W.; WESTON, S. J. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. **J Periodontol**, v. 81, n. 12, p. 1708-24, Dec 2010. ISSN 1943-3670 (Electronic) 0022-3492 (Linking).

CHAPPLE, I. L.; GENCO, R.; WORKSHOP, W. G. O. T. J. E. A. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J Periodontol**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S106-12, Apr 2013. ISSN 1943-3670. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23631572> >.

COPPACK, S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. **Proc Nutr Soc**, v. 60, n. 3, p. 349-56, Aug 2001. ISSN 0029-6651. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11681809> >.

D'AIUTO, F. et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 10, p. 3989-3994, October 2008. ISSN 0021-972X 0021-972X (electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682518> >.

DALLA VECCHIA, C. F. et al. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. **J Periodontol**, v. 76, n. 10, p. 1721-8, Oct 2005. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16253094> >.

DEMMER, R. T. et al. Periodontal status and A1C change: Longitudinal results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). **Diabetes Care**, v. 33, n. 5, p. 1037-1043, 2010. ISSN 0149-5992

1935-5548. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359801280> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1778> >.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415-28, 2005 Apr 16-22 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836891> >.

EGGER, M.; SCHNEIDER, M.; DAVEY SMITH, G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. **BMJ**, v. 316, n. 7125, p. 140-4, Jan 1998. ISSN 0959-8138. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9462324> >.

EGGER, M.; SMITH, G. D. Principles of and procedures for systematic reviews. In: EGGER, M.; SMITH, G. D., et al (Ed.). **Systematic Reviews in Health Care**. 2. London: BMJ Publishing Group, 2001. cap. 1, p.23-41.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; SCHNEIDER, M. Systematic reviews of observational studies. In: EGGER, M.; SMITH, G. D., et al (Ed.). **Sistematic Reviews in Health Care**. 2. London: BMJ Publishing Group, 2001. cap. 12, p.211-227.

ENGBRETSON, S.; KOCHER, T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. **J Periodontol**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S153-69, Apr 2013. ISSN 1943-3670. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23631575> >.

FUKUI, N. et al. Periodontal Status and Metabolic Syndrome in Middle-Aged Japanese. **J Periodontol**, Jan 16 2012. ISSN 1943-3670 (Electronic) 0022-3492 (Linking).

GAGLIARDI, A. R. D. T. **Obesidade central, bases hormonais e moleculares da síndrome metabólica.**: Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. 14: 10 p. 2004.

GAIO, E. J. **Efeito da obesidade na progressão da perda de inserção periodontal: estudo de Porto Alegre.** 2008. 53 (Mestrado). Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

\_\_\_\_\_. **O papel da obesidade como um possível modificador do tratamento periodontal: desfecho parcial de 6 meses de um ensaio clínico randomizado.** 2012. 81 (Doutorado). Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

GENCO, R. J. et al. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. **J Periodontol**, v. 76, n. 11 Suppl, p. 2075-84, Nov 2005. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277579> >.

GLASS, G. V. Primary, Secondary and meta-analysis of research. **Educational Researches**, v. 5, p. 5, 1976.

GORMAN, A. et al. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. **J Clin Periodontol**, v. 39, n. 2, p. 107-14, Feb 2012. ISSN 1600-051X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150475> >.

GREEN, S. et al. Chapter 1: Introduction. In: GREEN, S. e HIGGINS, J. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention.** Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.

GREENLAND, S. Invited commentary: a critical look at some popular meta-analytic methods. **Am J Epidemiol**, v. 140, n. 3, p. 290-6, Aug 1994. ISSN 0002-9262. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030632> >.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. **Cardiol Rev**, v. 13, n. 6, p. 322-7, 2005 Nov-Dec 2005. ISSN 1061-5377. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16708441> >.

\_\_\_\_\_. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-52, Oct 2005. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157765> >.

HAN, D. H. et al. Periodontitis could be related factors on metabolic syndrome among Koreans: A case-control study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 39, n. 1, p. 30-37, January 2012. ISSN 0303-6979 1600-051X (electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22092822> >.

\_\_\_\_\_. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: The Shiwha-Banwol environmental health study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 37, n. 7, p. 609-616, 2010. ISSN 0303-6979 1600-051X. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359007673> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01580.x> >.

HIGGINS, J. P.; ALTMAN, D. G. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: HIGGINS, J. P. e GREEN, S. C. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention**. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.

KINANE, D. F.; MARSHALL, G. J. Periodontal manifestations of systemic disease. **Aust Dent J**, v. 46, n. 1, p. 2-12, Mar 2001. ISSN 0045-0421. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11355236> >.

KJERSEM, H. et al. Polymorphonuclear leucocyte dysfunction during short term metabolic changes from normo- to hyperglycemia in type 1 (insulin dependent) diabetic patients. **Infection**, v. 16, n. 4, p. 215-21, 1988 Jul-Aug 1988. ISSN 0300-8126. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2846445> >.

KUNZ, R.; VIST, G.; OXMAN, A. D. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, p. MR000012, 2007. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443633> >.

KUSHIYAMA, M.; SHIMAZAKI, Y.; YAMASHITA, Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults. **J Periodontol**, v. 80, n. 10, p. 1610-5, Oct 2009. ISSN 1943-3670 (Electronic) 0022-3492 (Linking).

KWON, Y. E. et al. The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. **J Clin Periodontol**, v. 38, n. 9, p. 781-6, Sep 2011. ISSN 0303-6979.

LAAKSONEN, D. E. et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. **Am J Epidemiol**, v. 156, n. 11, p. 1070-7, Dec 2002. ISSN 0002-9262. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446265> >.

LAKKA, H. M. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, v. 288, n. 21, p. 2709-16, Dec 2002. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460094> >.

LAU, J.; IOANNIDIS, J. P.; SCHMID, C. H. Summing up evidence: one answer is not always enough. **Lancet**, v. 351, n. 9096, p. 123-7, Jan 1998. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9439507> >.

LI, P. et al. Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. **J Periodontol**, v. 80, n. 4, p. 541-9, Apr 2009. ISSN 0022-3492 (Print) 0022-3492 (Linking).

LINDHE, J.; HAMP, S.; LÖE, H. Experimental periodontitis in the beagle dog. **J Periodontal Res**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 1973. ISSN 0022-3484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4272068> >.

LOOS, B. G. Systemic markers of inflammation in periodontitis. **J Periodontol**, v. 76, n. 11 Suppl, p. 2106-15, Nov 2005. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277583> >.

LÓPEZ, N. J.; QUINTERO, A.; CASANOVA, P.; IBIETA, C. I.; BAELUM, V.; LÓPEZ, R. Effects of Periodontal Therapy on Systemic Markers of Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome: A Controlled Clinical Trial. **J Periodontol**, v. 83, n. 3 p. 267-78, March 2012. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749167> >.

MALIK, S. et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. **Circulation**, v. 110, n. 10, p. 1245-50, Sep 2004. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15326067> >.

MEALEY, B. L.; OATES, T. W.; PERIODONTOLOGY, A. A. O. Diabetes mellitus and periodontal diseases. **J Periodontol**, v. 77, n. 8, p. 1289-303, Aug 2006. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881798> >.

MEALEY, B. L.; OCAMPO, G. L. Diabetes mellitus and periodontal disease. **Periodontol 2000**, v. 44, p. 127-53, 2007. ISSN 0906-6713. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474930> >.

MORITA, I. et al. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. **J Dent Res**, v. 90, n. 2, p. 199-202, Feb 2011. ISSN 1544-0591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270462> >.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, E. A., AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143-421, Dec 2002. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966> >.

NIBALI, L. et al. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. In: (Ed.). **J Clin Periodontol**. Denmark, v.34, 2007. p.931-7. ISBN 0303-6979 (Print) 0303-6979 (Linking).

\_\_\_\_\_. Clinical review: Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 3, p. 913-20, Mar 2013. ISSN 0021-972x.

NISHIDA, N. et al. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. **J Periodontol**, v. 76, n. 6, p. 923-8, Jun 2005. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948686> >.

O'CONNELL, P. A. et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. **J Periodontol**, v. 79, n. 5, p. 774-83, May 2008. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18454655> >.



PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontol** **2000**, v. 14, p. 9-11, Jun 1997. ISSN 0906-6713. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9567963> >.

PAGE, R. C. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontol** **2000**, v. 14, p. 216-48, Jun 1997. ISSN 0906-6713. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9567973> >.

PHILLIPS, A. N.; SMITH, G. D. The design of prospective epidemiological studies: more subjects or better measurements? **J Clin Epidemiol**, v. 46, n. 10, p. 1203-11, Oct 1993. ISSN 0895-4356. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410105> >.

SAITO, T. et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. **Journal of dental research**, v. 83, n. 6, p. 485-490, 2004. ISSN 0022-0345. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38873719> >.

\_\_\_\_\_. Relationship between upper body obesity and periodontitis. **J Dent Res**, v. 80, n. 7, p. 1631-6, Jul 2001. ISSN 0022-0345. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597023> >.

SALAROLI, L. B. et al. [Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 51, n. 7, p. 1143-52, Oct 2007. ISSN 0004-2730. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18157391> >.

SALVI, G. E. et al. Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. **J Periodontal Res**, v. 33, n. 4, p. 212-25, May 1998. ISSN 0022-3484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9689617> >.

\_\_\_\_\_. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: A controlled clinical and microbiological study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 3, p. 310-316, 2005. ISSN 0303-6979. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40462666> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00682.x> >.

SAREMI, A. et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 27-32, Jan 2005. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616229> >.

SAXLIN, T. et al. Overweight and obesity weakly predict the development of periodontal infection. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 37, n. 12, p. 1059-1067, 2010. ISSN 0303-6979/1600-051X. Disponível em: < <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L360011896> >. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01633.x> >.

SHIMAZAKI, Y. et al. Relationship between obesity and physical fitness and periodontitis. **J Periodontol**, v. 81, n. 8, p. 1124-31, Aug 2010. ISSN 1943-3670. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20476888> >.

SHULTIS, W. A. et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, p. 306-11, Feb 2007. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259499> >.

SUVAN, J. et al. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. **Obes Rev**, v. 12, n. 5, p. e381-404, May 2011. ISSN 1467-789X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21348914> >.

TAYLOR, G. W. et al. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 30-9, Jul 1998. ISSN 1553-0841. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722688> >.

\_\_\_\_\_. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J Periodontol**, v. 67, n. 10 Suppl, p. 1085-93, Oct 1996a. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8910827> >.

\_\_\_\_\_. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. **J Periodontol**, v. 69, n. 1, p. 76-83, Jan 1998. ISSN 0022-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9527565> >.

TEEUW, W. J.; GERDES, V. E.; LOOS, B. G. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 421-7, Feb 2010. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20103557> >.

TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E.; WORKSHOP, W. G. O. T. J. E. A. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J Periodontol**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S24-9, Apr 2013. ISSN 1943-3670. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23631582> >.

VAN DYKE, T. E.; VAN WINKELHOFF, A. J. Infection and inflammatory mechanisms. **J Periodontol**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S1-7, Apr 2013. ISSN 1943-3670. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23631571> >.

WILLIAMS, R. C.; PAQUETTE, D. W. Doença Periodontal como Risco para Doenças Sistêmicas. In: LINDHE, J.; LANG, N. P., *et al* (Ed.). **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 5. Rio de Janeiro, RJ.: Editora Guanabara Koogan S.A., 2010. p.455-473.

ZUZA, E. P.; BARROSO, E. M.; CARRARETO, A. L.; PIRES, J. R.; CARLOS, I. Z.; THEODORO, L. H.; TOLEDO, B. E. The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. **J Periodontol**, v. 82, n. 6, p. 676-82, May 2011. ISSN 1943-3670. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073330> >.

## APÊNDICES

## APÊNDICE I – FICHA DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

## ELIGIBILIDADE

Estudo #	Revisor:		
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Sim ↓ Siga	Duvidoso ↓ Siga	Não ↓ Excluir
O estudo é sobre a relação entre periodontite e síndrome metabólica?			
O estudo é original?	Sim ↓ Siga	Duvidoso ↓ Siga	Não ↓ Excluir
O estudo é transversal, caso-controle ou coorte?	Sim ↓ Siga	Duvidoso ↓ Siga	Não ↓ Excluir
O estudo possui pelo menos uma medida clínica para diagnóstico de periodontite?	Sim ↓ Siga	Duvidoso ↓ Siga	Não ↓ Excluir
O estudo menciona critério para diagnóstico de Síndrome Metabólica?	Sim ↓ Siga	Duvidoso ↓ Siga	Não ↓ Excluir
O estudo apresenta medidas de associação por OR ou RR?	Sim ↓ Siga	Duvidoso ↓ Siga	Não ↓ Excluir
<b>DECISÃO FINAL</b>			
<input type="checkbox"/> INCLUIR <input type="checkbox"/> DUVIDOSO (contatar autores) <input type="checkbox"/> EXCLUIR (não completar as páginas seguintes)			

## APÊNDICE II – FICHA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

### Ficha de Extração de Dados

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Revisor: ( ) Marta ( ) Patrícia Estudo #:

Primeiro Autor: \_\_\_\_\_ Ano de publicação: \_\_\_\_\_

Tipo de Estudo: ( ) Transversal ( ) Coorte ( ) Caso-controle

Exposição: ( ) Doença Periodontal ( ) Síndrome Metabólica

Desfecho: ( ) Doença Periodontal ( ) Síndrome Metabólica

**Critério utilizado para definir periodontite:**

( ) Page e Eke, 2007 ( ) CPI ( ) Tonetti e Claffey, 2005 ( ) Outro (especificar): \_\_\_\_\_ ( ) Não descrito

Exame periodontal: ( ) Parcial \_\_\_\_\_ ( ) Completo \_\_\_\_\_

**Critério utilizado para definir síndrome metabólica:**

( ) IDF 2005 ( ) NCEP-ATPIII ( ) IDF e AHA/NHBLI 2009 ( ) Outro (especificar): \_\_\_\_\_ ( ) Não descrito

**Detalhes descritivos do estudo:**

	Tamanho da amostra (n)	Idade em anos (média±DP)	Homens (%)	Fumantes (%)	Exposição ao fumo em anos (média±DP)	Tempo de acompanhamento
Total do estudo						
Com SM						
Sem SM						
Com perio						
Sem perio						

## Ficha de Extração de Dados

Detalhes clínicos do estudo:

	N° de dentes (média±DP)	IP (média±DP)	IG (média±DP)	PS (média±DP)	SS (média±DP)	PI (média±DP)
Total do estudo						
Com SM						
Sem SM						
Com perio						
Sem perio						
	Circunferência cintura (média±DP)	Circunferência quadril (média±DP)	IMC (média±DP)		Pressão arterial (média±DP)	
Total do estudo						
Com SM						
Sem SM						
Com perio						
Sem perio						

	Glicose (média±DP)	Hemoglobina glicada (média±DP)	Triglicerídeos (média±DP)	Colesterol total (média±DP)	Colesterol HDL (média±DP)	Colesterol LDL (média±DP)	PCR (média±DP)
Total do estudo							
Com SM							
Sem SM							
Com perio							
Sem perio							

## Ficha de Extração de Dados

**Periodontite (exposição) X Síndrome Metabólica (desfecho)**

OR (95% CI)	
RR (95% CI)	

**Síndrome Metabólica (exposição) X Periodontite (desfecho)**

OR (95% CI)	
RR (95% CI)	

Marcar com um "X" as associações encontradas:

	↑ Circunferência abdominal	Hipertensão	Hiperglicemia	↑ Triglicerídeos	↓ Colesterol HDL
Doença Periodontal					
OR (95%CI)					
RR (95%CI)					

Variáveis de Confundimento:

Estratificação para fatores preditores:

## ANEXOS

## ANEXO I – ESCALA NEWCASTLE

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE  
COHORT STUDIES**

**Note:** A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

**Selection**1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) \*
- b) structured interview \*
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes \*
- b) no

**Comparability**1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
- b) study controls for any additional factor \_\_\_\_\_ (This criteria could be modified to indicate specific \_\_\_\_\_ control for a second important factor.)

**Outcome**1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment \*
- b) record linkage \*
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for \*
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_\_ % (select an \_\_\_\_\_ adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
- c) follow up rate < \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE  
CASE CONTROL STUDIES**

**Note:** A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

**Selection**

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source

**Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor\*  
(This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

**Exposure**

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview where blind to case/control status \*
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes \*
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups \*
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation



A escala foi adaptada para estudos transversais a partir dos pontos avaliados em estudos de coorte e de caso e controle, utilizando-se, de cada uma delas, os critérios que pareceram mais adequados para o desenho transversal.

### **NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CROS-SECTIONAL**

**Note:** A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

#### **Selection**

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of Sample
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source

#### **Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor \_\_\_\_\_ (This criteria could be modified to indicate specific \_\_\_\_\_ control for a second important factor.)\*

#### **Outcome**

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 2) Same method of ascertainment for positive and negative outcome
  - a) yes \*
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups \*
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

## ANEXO II - CARTA DE APROVAÇÃO DA COMPESQ

Projeto de Pesquisa

Page 1 of 2

**Pesquisador: Rui Vicente Oppermann**

**Dados do Projeto de Pesquisa**

**Projeto Nº:** 22842

**Título:** Doença Periodontal, Síndrome Metabólica e Alterações da Homeostase Glicêmica

**Área do Conhecimento:** Periodontia

**Início:** 05/05/2012

**Previsão de conclusão:** 05/12/2013

**Situação:** não iniciado

**Origem:** Faculdade de Odontologia

Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Projeto da linha de pesquisa EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGENIA E REPERCUSSÃO DAS DOENÇAS DA CAVIDADE BUCAL E ESTRUTURAS ANEXAS

**Objetivo:** Avaliar a possível associação entre Síndrome Metabólica e alterações da homeostase glicêmica com a doença periodontal bem como os impactos destas doenças nas qualidades de vida relacionada à saúde bucal e geral.

**Palavras-Chave**

Doenças Periodontais, Síndrome Metabólica, Qualidade

**Equipe UFRGS**

**Nome:** Rui Vicente Oppermann

**Participação:** Coordenador

**Início:** 05/05/2012 **Término:** 05/12/2013

**Nome:** Patricia Weidlich

**Participação:** Pesquisador

**Início:** 05/05/2012 **Término:** 05/12/2013

**Nome:** Fernando Gerchman

**Participação:** Pesquisador

**Início:** 05/05/2012 **Término:** 05/12/2013

**Nome:** Marta Liliana Musskopf

**Participação:** Pesquisador

**Início:** 05/05/2012 **Término:** 05/12/2013

**Nome:** Luciana Dondonis Daudt

**Participação:** Pesquisador

**Início:** 05/05/2012 **Término:** 05/12/2013

**Apoio Externo**

**Instituição:** HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Anexos**

**Projeto Completo**

**Data de Envio:** 11/04/2012

**Instrumento de Coleta de Dados**

**Data de Envio:** 11/04/2012

**Instrumento de Coleta de Dados**

**Data de Envio:** 11/04/2012

**Instrumento de Coleta de Dados**

**Data de Envio:** 11/04/2012

**Instrumento de Coleta de Dados**

Projeto de Pesquisa

Page 2 of 2

**Data de Envio:** 11/04/2012

**Documento de Aprovação**

**Data de Envio:** 11/04/2012

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Data de Envio:** 11/04/2012

**Formulário de Encaminhamento do Protocolo de Pesquisa**

**Data de Envio:** 11/04/2012

**Formulário de Encaminhamento do Protocolo de Pesquisa**

**Data de Envio:** 11/04/2012

**Avaliações**

Comissão de Pesquisa de Odontologia - Aprovado em 23/04/2012

O presente projeto de pesquisa tem por objetivos avaliar as relações entre a síndrome metabólica e as alterações da homeostase glicêmica com a doença periodontal, bem como as possíveis implicações relacionadas à qualidade de vida relacionada à saúde bucal e qualidade de vida geral que pacientes com ou sem síndrome metabólica e alterações da homeostase glicêmica ou com ou sem doença periodontal possam apresentar. Para tal, estão delineados três estudos com os seguintes objetivos: 1) Estudo 1: Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais que avaliaram a associação entre periodontite e síndrome metabólica; 2) Estudo observacional

## ANEXO III - CARTA DE APROVAÇÃO DA CONEP

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Pró-Reitoria de Pesquisa - PROPEAQ

### PROJETO DE PESQUISA

Título: Doença Periodontal, Síndrome Metabólica e Alterações da Homeostase Glicêmica

Área Temática:

Pesquisador: Rui Vicente Oppermann

Versão: 2

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CAAE: 02799012.0.0000.5347

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 36769

Data da Relatoria: 31/05/2012

#### Apresentação do Projeto:

O presente projeto de pesquisa tem por objetivos avaliar as relações entre a síndrome metabólica e as alterações da homeostase glicêmica com a doença periodontal, bem como as possíveis implicações relacionadas à qualidade de vida relacionada à saúde bucal e qualidade de vida geral que pacientes com ou sem síndrome metabólica e alterações da homeostase glicêmica ou com ou sem doença periodontal possam apresentar. Para isso, está delineado um estudo transversal observacional em que serão realizados exames para diagnóstico de síndrome metabólica (exame sanguíneo e físico), alterações da homeostase glicêmica (exame sanguíneo) e doença periodontal (exame clínico odontológico completo) e questionários para avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde bucal (Oral Health Impact Profile 14) e geral (World Health Organization Quality of Life versão abreviada). O desfecho principal é a periodontite, e será investigado o papel da síndrome metabólica em relação à chance de ter periodontite.

#### Objetivo da Pesquisa:

O presente projeto de pesquisa tem por objetivo estudar a possível relação entre doença periodontal, síndrome metabólica e alterações da homeostase glicêmica e suas implicações para a qualidade de vida. Para tal, estão delineados três estudos com os seguintes objetivos: Estudo 1: Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais que avaliaram a associação entre periodontite e síndrome metabólica; Estudo 2: Estudo observacional transversal para avaliar a associação entre síndrome metabólica, alterações da homeostase glicêmica e periodontite; Estudo 3: Avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde bucal e geral de pacientes portadores de periodontite e síndrome metabólica.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O trecho abaixo foi incluído, atendendo a recomendação com relação aos riscos envolvidos no estudo:

“Caso decida por participar do estudo, você responderá a um questionário, e terá sua boca examinada aqui mesmo no hospital. O exame clínico odontológico padrão, realizado usualmente em consultas odontológicas apresenta os riscos inerentes a esse tipo de procedimento. O exame normalmente não é doloroso, e se forem constatados problemas nos seus dentes ou gengivas, você receberá um encaminhamento para atendimento na Faculdade de Odontologia da UFRGS, que fica ao lado do Hospital de Clínicas. Alguns pacientes podem perceber uma sensibilidade ao exame de sondagem periodontal, de intensidade variável individualmente, mas dispensando o uso de anestésicos.”

Além disso, na nova versão do TCLE aparecem os nomes dos 2 coordenadores e dos 2 Comitês de Ética atendendo ao que havia sido solicitado.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está bem embasada do ponto de vista científico e o tema proposto é atual e relevante.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

As diligências relativas ao TCLE foram atendidas.

Foi anexada uma carta (documento "Carta relatório sobre recomendações CEP HCPA") assinada pelo Prof. Fernando Gerchmer esclarecendo que o projeto conta com 2 coordenadores, sendo um no HCPA e outro na Faculdade de Odontologia. Juntamente com este documento aparece um relatório de pesquisa no qual Dezembro de 2014 aparece como data prevista para o término do projeto. No documento "PB\_RELATORIO PESQUISA\_27990" a Dezembro de 2013 aparece como data de término do projeto. Os outros termos obrigatórios estão adequados.

**Recomendações:**

-Anexar o projeto na íntegra.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

-Estabelecer a data de término do projeto.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Sugere-se atenção especial do pesquisador quanto a Indicação da data de término prevista para este projeto.

PORTO ALEGRE, 14 de Junho de 2012

---

Assinado por:  
José Artur Bogo Chies