

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ALFREDO OTTO KIRST NETO

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E PROTEÍNA C REATIVA,
HEMOGLOBINA GLICADA, PERFIL LIPÍDICO E NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D
EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Porto Alegre
2020

ALFREDO OTTO KIRST NETO

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E PROTEÍNA C REATIVA,
HEMOGLOBINA GLICADA, PERFIL LIPÍDICO E NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D
EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Fiorini

Porto Alegre
2020

AGRADECIMENTOS

Escrever os agradecimentos do trabalho de conclusão de curso, que é meu último ato como aluno de uma graduação que durou 7 anos, é além de difícil, uma responsabilidade tamanha, são tantas pessoas que estiveram diretamente e indiretamente ligadas ao trabalho e ao meu crescimento pessoal e profissional ao longo desses 7 anos, que palavras não podem descrever tamanha gratidão de minha parte, mesmo assim, no decorrer dos próximos parágrafos irei tentar expressar aquilo que sinto a cada um que esteve próximo de mim durante esse longo período.

Claudio e Roseli, meus pais, obrigado por todo o apoio, vocês sempre foram meus maiores incentivadores, e mesmo quando a ida para Porto Alegre por conta da aprovação no vestibular parecia algo incerto, vocês estiveram comigo e não me deixaram desanimar apesar da distância, durante todos esses anos vocês sempre foram a minha maior motivação, dar orgulho à vocês sempre foi um dos meus objetivos, espero que com a conclusão do curso vocês sintam a mesma felicidade que eu sinto por ter conquistado a graduação, essa vitória também é de vocês e sem vocês nada disso seria possível.

A minha irmã Claudianara Kirst e ao meu cunhado Deivid José da Silva, obrigado por todos esses anos de apoio e incentivo.

Ao meu orientador e amigo, Professor Tiago Fiorini, quando em 2015 iniciei a iniciação científica jamais poderia imaginar tudo o que viria a acontecer, do início do estudo, a implantação do curso de especialização em implantodontia, só tenho a te agradecer por cada conselho, cada oportunidade que você colocou diante de mim, pela confiança depositada em mim durante tantos momentos, muito mais do que me ensinar periodontia ou implantodontia, meu aprendizado contigo foi de crescimento de vida, obrigado pela conversa sempre acolhedora quando necessário, tua orientação durante todo esse tempo considero ter sido uma orientação de vida enquanto estive próximo, não à toa brincávamos que você era meu pai em Porto Alegre, a gratidão por tudo que vivi nesses anos não pode ser expressa em palavras. Muito Obrigado.

Ao meu amigo Jasper Schütz, obrigado por todo apoio ao longo desses 5 anos, pela confiança depositada em mim, pelos ensinamentos, contigo dei meus primeiros passos no mundo da periodontia, de uma sondagem periodontal passando por tratamentos periodontias até técnicas cirúrgicas, você sempre esteve disposto a ensinar e me transmitiu seu conhecimento com sua calma e tranquilidade, não à toa que costumo dizer que você para mim é um irmão, saiba que pode sempre contar comigo para o que for preciso.

A Ana Godoy, próximo a ti passei a maior parte das horas de trabalho na faculdade, como costumávamos dizer “aqui é trabalho”, e do trabalho surgiu uma amizade em que você me chamava de “filhinho” e eu te chamava de “mãezinha”, você foi o porto seguro nos momentos de angústia, soube me acalmar, me ensinou coisas que somente o tempo pode nos mostrar, jamais esquecerei dos momentos que vivemos no nosso “QG” da Implantodontia-UFRGS, minha segunda casa por muito tempo, Muito obrigado por tudo!

Ao professor e amigo Jefferson Sanada, parecia um tanto quanto estranho um aluno de clínica 1 ser seu fiel escudeiro nas tardes de prótese da implantodontia, mesmo assim você acreditou que eu poderia aprender tantas peças, componentes, sistemas, e disso tudo surgiu uma amizade incrível, obrigado por todo aprendizado e por todos os momentos que estivemos juntos entre eles os almoços sempre fartos, os jogos do palmeiras, os churrascos organizado pelo japonês mais gaúcho que eu conheço! Obrigado de coração, você foi parte importante de todo meu aprendizado na UFRGS.

A todos que fizeram parte do grupo de trabalho da “Perio-Nefro”, obrigado pelo auxílio durante todo o período em que ocorreu coleta de amostra, formulação de banco de dados, tenho muito orgulho de ter feito parte deste grande grupo de trabalho.

As minhas colegas de turma, obrigado pelos momentos que vivemos no decorrer destes 14 semestres, em especial a minha dupla e vizinha de box Betina Borile, foram tantos trabalhos, tantos atendimentos juntos, tantas vezes nos sentíamos inseguros durante os procedimentos, e bastava aquela frase “vai e faz que vai dar certo”, de coração muito obrigado.

Ao professor Alex Haas, obrigado pelo auxílio na análise dos dados estatísticos deste trabalho e pelo aprendizado ao longo desses anos.

Ao Professor Fernando Saldanha Thomé, obrigado pela paciência em nos explicar um pouco mais de como o mundo médico vê a doença renal crônica e suas associações. Foram vários dias em que fui até ao Hospital de Clínicas e você sempre me recepcionou cordialmente, muito obrigado.

Aos demais professores da Faculdade, gratidão eterna por tudo que aprendi e pelas oportunidades que me foram dadas.

Agradeço a FAPERGS e ao CNPQ o auxílio financeiro ao longo desses anos como bolsista de iniciação científica.

Agradeço a Deus, por me proporcionar tantos momentos incríveis, por me dar saúde, não me deixar desanimar e por me permitir concluir a faculdade.

RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E PROTEÍNA C REATIVA, HEMOGLOBINA GLICADA, PERFIL LIPÍDICO E NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

A periodontite é uma das mais prevalentes doenças bucais e suas sequelas incluem importantes prejuízos estéticos, fonéticos e mastigatórios, tendo impacto direto sobre a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Além dos efeitos locais, também tem sido observado uma associação entre diversas doenças e condições sistêmicas e doença periodontal, com alguns estudos demonstrando níveis de biomarcadores inflamatórios, lipídicos e glicêmicos aumentados, incluindo Proteína C-reativa (PCR), colesterol e hemoglobina glicada (HbA1c). A doença periodontal também tem sido associada a baixos níveis séricos de vitamina D, um importante marcador do metabolismo ósseo. Pacientes com doença renal crônica (DRC) tem demonstrado níveis inadequados de Vitamina D - 25(OH)D - e níveis aumentados dos mesmos parâmetros metabólicos anteriormente citados (PCR, Colesterol Total e Hb1Ac). Entretanto, poucos estudos têm avaliado o impacto da periodontite sobre esses desfechos em pacientes não dialíticos com DRC. O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre a doença periodontal e os níveis séricos de vitamina D – 25(OH)D, PCR, HbA1c e perfil lipídico (colesterol total, HDL/LDL e triglicerídeos) em um grupo de doentes renais crônicos pré-dialíticos. Este trabalho de conclusão de curso é composto por um estudo que realizou uma análise secundária de uma amostra de indivíduos que foram recrutados para um estudo transversal maior, que investigou a associação entre Doença Periodontal e DRC. Dados demográficos, socioeconômicos e médicos foram coletados de 137 indivíduos em atendimento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um exame periodontal completo foi realizado. Associações entre condição periodontal e marcadores séricos foram realizados através de modelos de regressão multivariada. Foram observados maiores níveis séricos de PCR, HbA1c e perfil lipídico em indivíduos com doença periodontal, enquanto menores níveis de vitamina D foram observados, independente da definição de doença periodontal utilizada. Quando ajustado para fatores de confusão, a presença de dois ou mais sítios profundos ($PS \geq 5\text{mm}$) foi associada a maiores níveis de PCR ($p=0,04$), menores níveis de vitamina D ($p=0,04$) e maiores níveis de colesterol total ($p=0,003$). Os níveis de colesterol estiveram significativamente associados à doença periodontal, independente da definição de doença utilizada. Conclui-se que a doença periodontal esteve associada à inflamação e dislipidemia nessa amostra de doentes renais crônicos pré-dialíticos. Estudos com acompanhamento longitudinal dessa amostra e de intervenção podem esclarecer o impacto da periodontite sobre biomarcadores metabólicos e parâmetros da DRC ao longo do tempo.

Palavras-chave: Doença periodontal. Doença Renal Crônica. Proteína C-Reativa. Vitamina D. Hemoglobina Glicada.

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND C REACTIVE PROTEIN, GLYCATED HEMOGLOBIN, LIPID PROFILE AND SERUM LEVELS OF VITAMIN D IN INDIVIDUALS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Periodontitis is one of the most prevalent oral diseases and its sequelae include substantial aesthetic, phonetic and masticatory damages, impacting the quality of life of individuals affected. In addition to local effects, an association between periodontitis and systemic diseases and conditions was observed, with some studies showing increased levels of pro-inflammatory, lipid and glycemic biomarkers, including C-reactive protein (CRP), cholesterol and glycated hemoglobin (HbA1c). Periodontal disease has also been linked to low serum levels of vitamin D, an important bone metabolism biomarker. Patients with chronic kidney disease (CKD) have inadequate levels of Vitamin D - 25 (OH)D - and increased levels of the previously mentioned metabolic parameters (CRP, Total Cholesterol and Hb1Ac). However, few studies have evaluated the impact of periodontitis on these outcomes in non-dialytic patients with CKD. The present study aimed to evaluate the association between periodontal disease and serum levels of vitamin D - 25 (OH)D, CRP, HbA1c and lipid profile (total cholesterol, HDL / LDL and triglycerides) in a pre-dialytic chronic kidney disease sample. The present study is a secondary analysis from a cross-sectional study investigating the association between Periodontal Disease and CKD. Demographic, socioeconomic and medical data were collected from 137 people in routine care at the Nephrology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A complete periodontal examination was carried out. Associations between periodontal status and serum markers were performed using multivariate regression models. Higher serum levels of CRP, HbA1c and lipid profile were observed in periodontitis individuals, while lower levels of vitamin D were observed, regardless of the periodontal disease definition used. After adjusting for confounding factors, the presence of two or more deep sites (PPD \geq 5mm) was associated with higher levels of CRP ($p = 0.04$), lower levels of vitamin D ($p = 0.04$) and higher levels of total cholesterol ($p = 0.003$). Cholesterol levels were associated with periodontal disease, regardless of disease definition used. In conclusion, periodontal disease was associated with inflammation and dyslipidemia in this sample of pre-dialysis chronic kidney patients. Studies with longer follow-up or providing periodontal treatment to this sample may clarify the impact of periodontitis on metabolic biomarkers and CKD parameters over time.

Keywords: Periodontal Disease. Chronic Kidney Disease. C-Reactive Protein. Vitamin D. Glycated Hemoglobin.

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho de conclusão de curso é parte de um estudo maior que avaliou diferentes aspectos envolvidos na relação da doença periodontal com a doença renal crônica, intitulado “Associação entre Doença Periodontal e Doença Renal Crônica”. Esse estudo maior envolveu a avaliação de parâmetros clínicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica pré-dialíticos em acompanhamento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
<i>DOENÇA PERIODONTAL E IMPACTO SISTÊMICO</i>	9
<i>DOENÇA PERIODONTAL E PCR</i>	9
<i>DOENÇA PERIODONTAL E VITAMINA D</i>	10
<i>DOENÇA PERIODONTAL E NÍVEIS GLICÊMICOS</i>	11
<i>DOENÇA PERIODONTAL E HIPERCOLESTEROLEMIA</i>	11
<i>DOENÇA RENAL CRÔNICA</i>	11
<i>ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA RENAL CRÔNICA</i>	12
JUSTIFICATIVA	14
OBJETIVO	15
ARTIGO CIENTÍFICO	16
IS PERIODONTAL DISEASE ASSOCIATED TO GLUCOSE IMPAIRMENT, DYSLIPIDEMIA, LOW GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION AND HYPOVITAMINOSIS D IN PRE-DIALYTIC CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS?A CROSS-SECTIONAL ANALYSIS.....	16
CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34
APÊNDICE 1	38
QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO.....	38
APÊNDICE 2	42
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	42
APÊNDICE 3	44
FICHA CLÍNICA PERIODONTAL.....	44
ANEXO 1	46
CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE	46

INTRODUÇÃO

Doença periodontal e impacto sistêmico

A gengivite e a periodontite são doenças infecto-inflamatórias nas quais o biofilme dental é fundamental para seu desenvolvimento. A gengivite se caracteriza pela inflamação reversível da gengiva marginal. Já a periodontite é uma doença destrutiva que resulta na perda do periodonto de sustentação dos dentes (tecido conjuntivo, cimento e osso alveolar) sendo, assim, uma condição irreversível (CATON *et al.*, 2018). A periodontite é uma das duas mais importantes doenças bucais e contribui para carga de doenças crônicas mundiais (COLLABORATORS *et al.*, 2020), é altamente prevalente e suas sequelas vão desde a presença de bolsas periodontais, perda óssea alveolar até a perda dentária devido à falta de tecidos de sustentação (PETERSEN & OGAWA, 2012).

A progressão das doenças periodontais pode ser modificada por fatores de risco ambientais, comportamentais e biológicos incluindo fumo, diabetes e perfis de suscetibilidade genéticos associados à inflamação (LOOS, 2005; GENCO & BORGNAKKE, 2013; HAJISHENGALLIS, 2015).

A periodontite, além dos efeitos locais, também tem sido associada a diversas doenças e condições sistêmicas (CARRIZALES-SEPULVEDA *et al.*, 2018) e alguns estudos têm demonstrado níveis de biomarcadores inflamatórios, lipídicos e glicêmicos aumentados, incluindo Proteína C-reativa (PCR)(GOMES-FILHO *et al.*, 2011; DELANGE *et al.*, 2018), colesterol (NEPOMUCENO *et al.*, 2017; DELANGE *et al.*, 2018) e hemoglobina glicada (HbA1c) (PRESHAW & BISSETT, 2019; GENCO, GRAZIANI & HASTURK, 2020). Além disso, a doença periodontal tem sido associada a baixos níveis séricos de vitamina D, um importante marcador do metabolismo ósseo (ISOLA *et al.*, 2020).

Doença periodontal e PCR

A PCR, uma proteína inflamatória não específica da fase aguda da inflamação, é um marcador representativo da resposta inflamatória sistêmica. Os níveis de PCR estão correlacionados com a produção de várias citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6, IL-17 e IL-23 (FUJITA *et al.*, 2012). Ela é produzida no fígado, em resposta a diferentes estímulos. Essa proteína tem chamado atenção nas últimas décadas pelo surgimento de evidências demonstrando seu aumento relacionado com o agravamento de doenças sistêmicas,

principalmente associada a um maior risco cardiovascular. Como biomarcador da aterosclerose, quando aumentado, pode indicar risco de infarto do miocárdio, morte súbita e ocorrência de acidente vascular (BUCKLEY *et al.*, 2009).

A doença periodontal tem sido associada a níveis aumentados de PCR em vários estudos, independente dos fatores de risco cardiovascular estabelecidos (DELANGÉ *et al.*, 2018).

Doença periodontal e Vitamina D

A vitamina D consiste em um pró-hormônio lipossolúvel (VIETH, 2007) que é sintetizado pela pele através da exposição solar e/ou é absorvido pelo intestino se advindo da alimentação, sendo as duas formas metabolizadas no fígado em 25(OH)D(HOLICK, 2008). A maior parte dela é convertida em 1,25(OH)₂D (forma ativa do pró-hormônio) nos rins, sendo essa hidroxilação estimulada pelo paratormônio (PTH)(VAN POTTELBERGH *et al.*, 2013).

A vitamina D exerce papel fundamental na regulação do metabolismo ósseo(VIETH, 2007), bem como regula direta e indiretamente a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro, interferindo na proliferação, diferenciação e função de diversas células imunes(ZITTERMANN, 2003; ADAMS *et al.*, 2007).

Níveis de vitamina D inadequados vêm sendo associados a inúmeras doenças tais como alguns tipos de câncer, infecções bacterianas, artrite reumatoide, doença de Cröhn, esclerose múltipla, asma, diabetes, doença de Alzheimer e doença renal crônica(GLADE, 2013).

Recentemente, a literatura tem demonstrado um novo entendimento sobre a causalidade das doenças periodontais, com uma ênfase maior sobre outros fatores além do tradicional eixo infecto-inflamatório(HEATON & DIETRICH, 2012; HUJOEL *et al.*, 2012; BAELUM & LOPEZ, 2013). A partir dessa nova compreensão etiológica, novos fatores e indicadores de risco têm sido estudados na tentativa de explicar diferenças na expressão fenotípica da doença. Isso explica o interesse na avaliação de fatores de risco não tradicionais como osteoporose, estresse e síndrome metabólica, entre outros(LAMONTE *et al.*, 2014; FENOL *et al.*, 2017; MAU *et al.*, 2017). Dentre esses novos fatores, destaca-se a vitamina D um hormônio normalmente ligado ao metabolismo ósseo, mas que também tem propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas(VIETH, 2007).

Doença periodontal e Níveis Glicêmicos

O diabetes é uma desordem metabólica que ocorre de diversas formas, entretanto todas suas formas são caracterizadas por aumento nos níveis glicêmicos, a hiperglicemia, a diabetes constitui um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença periodontal (BORGNAKKE *et al.*, 2013; GENCO & BORGNAKKE, 2013; GENCO, GRAZIANI & HASTURK, 2020). Os limiares glicêmicos para a associação diabetes e periodontite ainda não são conhecidos, entretanto os limiares para sequelas de longo prazo referente a diabetes são bem estabelecidos na literatura (KOCHER *et al.*, 2018). Enquanto o diabetes aumenta o risco para estabelecimento e progressão da doença periodontal, a doença periodontal pode agravar a resistência a insulina e o controle glicêmico, há uma forte evidência na literatura desta associação bidirecional (STANKO & IZAKOVICOVA HOLLA, 2014; PRESHAW & BISSETT, 2019; GENCO, GRAZIANI & HASTURK, 2020).

Doença periodontal e Hipercolesterolemia

Doenças cardiovasculares ateroscleróticas constituem um grupo de patologias crônicas inflamatórias que tem como principais fatores de risco fumo, hipercolesterolemia e hipertensão (AARABI *et al.*, 2015).

Estudos demonstraram que a doença periodontal está associada a maiores níveis de marcadores inflamatórios e colesterol de baixa densidade (LDL) (ABOU-RAYA *et al.*, 2002), independentemente da idade, uso de cigarro, índice de massa corpórea, uso de aspirina e realização de atividade física e sugerem que a doença periodontal está intimamente ligada a marcadores de disfunção endotelial e dislipidemia (JOSHIPURA *et al.*, 2004).

Doença Renal Crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundial, sendo que a sua prevalência e incidência estão aumentando no Brasil (BASTOS, BREGMAN & KIRSZTAJN, 2010; BARRETO *et al.*, 2016). Segundo documento Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) da National Kidney Foundation Americana (NATIONAL KIDNEY, 2002), a DRC é definida pela diminuição da função renal e/ou por lesão do parênquima renal (mesmo com função renal normal) por um período igual ou superior a três meses. A partir dessa definição, ela pode ser dividida em cinco estágios (LEVEY, 2012):

1. Lesão renal com filtração glomerular (FG) normal ou aumentada ($\geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$);
2. Lesão renal com FG levemente diminuída ($60-89 \text{ mL/min/1,73m}^2$);
3. Lesão renal com FG moderadamente diminuída ($30-59 \text{ mL/min/1,73m}^2$);
4. Lesão renal com FG severamente diminuída ($15-29 \text{ mL/min/1,73m}^2$);
5. Falência Funcional Renal estando ou não em terapia renal substitutiva ($\text{FG} < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$).

Além disso, a excreção urinária da albumina é outro parâmetro utilizado para avaliar a função renal, sendo seu ponto de corte $>30 \text{ mg/g}$ (KDIGO, 2013).

Estima-se que a prevalência de DRC nos Estados Unidos seja de aproximadamente 15% (USRDS, 2018a). Além de todo sofrimento causado aos pacientes e familiares, estima-se que o custo associado ao tratamento da DRC seja de, aproximadamente, 60 bilhões de dólares apenas nos Estados Unidos (USRDS, 2018b), o que representa uma parcela importante do gasto com saúde dos americanos. Dados relacionados à prevalência e/ou incidência na população brasileira ainda são escassos. Entretanto, recente estudo reportou indicou uma prevalência de aproximadamente 9% (BARRETO *et al.*, 2016).

Os fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento da DRC são diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, sexo masculino, raça negra, idade, tabagismo e presença de insuficiência renal crônica (IRC) terminal na família (LUYCKX *et al.*, 2017). Além disso, praticamente todos os fatores de risco cardiovasculares, especialmente dislipidemia, obesidade, disfunção endotelial e estado inflamatório crônico também estão associados à DRC (BASTOS, BREGMAN & KIRSZTAJN, 2010; LUYCKX *et al.*, 2017).

Associação entre Doença periodontal e Doença Renal Crônica

A doença periodontal tem potencial de levar microorganismos a circulação sanguínea e gerar uma inflamação sistêmica de baixa intensidade (LOOS, 2005; HAJISHENGALLIS, 2015), e dessa forma tem sido associada à DRC (KSHIRSAGAR *et al.*, 2005; FISHER *et al.*, 2008; GRUBBS *et al.*, 2011; GRUBBS *et al.*, 2015; GRUBBS *et al.*, 2016; CHANG *et al.*, 2017). A periodontite leva ao aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos como a PCR, IL-1 β , IL-6 e TNF- α (LOOS, 2005).

Níveis elevados de PCR também têm sido associados à DRC (UDEANU *et al.*, 2014), doença que representa um importante problema de saúde pública que está fortemente associada às doenças cardiovasculares (NASCIMENTO *et al.*, 2002; PANICHI *et al.*, 2008; STENVINKEL *et al.*, 2008) – assim como a doença periodontal (BUHLIN *et al.*, 2009; BOKHARI *et al.*, 2014).

Estudos sugerem que os níveis de 25(OH)D em portadores da doença renal crônica diminuem devido a inúmeros fatores, incluindo mudanças na dieta, redução da exposição solar e perda pela urina em pacientes com proteinúria(CHRISTAKOS *et al.*, 2011; BLAINE, CHONCHOL & LEVI, 2015). Possivelmente por esses motivos, a DRC foi associada a um acréscimo de 39% na probabilidade de haver deficiência de vitamina D, mesmo após ajuste de fatores confundidores(ZHOU & GLOWACKI, 2017). As alterações nos níveis dessa vitamina em doentes renais podem estar associadas a um aumento da mortalidade através de diversas causas, incluindo doenças cardiovasculares(GONZALEZ *et al.*, 2004). Além disso, a queda nos níveis de vitamina D começa já nos estágios iniciais da DRC e não somente nos dialíticos, ocorrendo antes mesmo de outros distúrbios do metabolismo mineral(PAVLOVIC *et al.*, 2015).

JUSTIFICATIVA

Pacientes com doença renal crônica (DRC) tem demonstrado níveis inadequados de vitamina D – 25(OH)D e níveis aumentados de marcadores inflamatórios (proteína C reativa), lipídicos (Colesterol Total) e glicêmicos (Hb1Ac). A doença periodontal, uma infecção bucal bastante prevalente, também tem sido associada aos mesmos desfechos. Entretanto, poucos estudos têm avaliado o impacto da periodontite sobre esses desfechos em pacientes não dialíticos com DRC.

Assim, o estudo dessas relações pode auxiliar na compreensão do impacto sistêmico da doença periodontal e indicar novas opções preventivas e terapêuticas da doença renal crônica.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre a doença periodontal e os níveis séricos de vitamina D – 25(OH)D, PCR, HbA1c, colesterol total e triglicérides em um grupo de doentes renais crônicos pré-dialíticos (fases 3, 4 e 5 da DRC).

ARTIGO CIENTÍFICO

IS PERIODONTAL DISEASE ASSOCIATED TO GLUCOSE IMPAIRMENT, DYSLIPIDEMIA, LOW GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION AND HYPOVITAMINOSIS D IN PRE-DIALYTIC CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS? A CROSS-SECTIONAL ANALYSIS.

Alfredo Otto Kirst Neto*, Jasper da Silva Schütz*, Carolina Barreira de Azambuja*, Giuliano

†

Reolon da Cunha, Alex Nogueira Haas*, Fernando Saldanha Thomé‡, Tiago Fiorini*

*

Section of Periodontology, School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

†Medical School, Lutheran University of Brazil.

‡Section of Nephrology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author: Tiago Fiorini.

Address: Ramiro Barcelos, 2492. Porto Alegre, Brazil.

E-mail: fiorintiago@gmail.com

Fax number: +55 51 33085318

ABSTRACT

Background: Periodontitis and Chronic Kidney Disease (CKD) are two prevalent diseases that shares common risk factors and have been recently associated. Although CKD patients often present several comorbidities, few studies evaluated the impact of periodontal inflammation on important metabolic parameters in these populations. Therefore, the aim of this study is to evaluate the association between periodontitis and serum levels of vitamin D, C-reactive protein(CRP), glycated hemoglobin(HbA1c) and dyslipidemia in a sample composed exclusively of non-dialytic CKD individuals.

Methods: Demographic, socioeconomic and medical data of 137 patients from a university hospital in Porto Alegre, Brazil were obtained through interview and clinical records. A complete full mouth six-sites per tooth periodontal examination was carried out. Blood samples were collected. Association between periodontal status and blood biomarkers was determined by multivariable regression models.

Results: It was consistently observed higher serum levels of CRP, HbA1c, and lipid profiles in periodontal disease patients, while lower vitamin D levels were shown, independently of disease definition. When adjusted for confounders, the presence of two or more deeper sites(PPD \geq 5mm) was associated with higher CRP levels($p=0.04$), lower Vitamin D ($p=0.04$) and higher total cholesterol levels($p=0.003$). Cholesterol levels were significantly associated with periodontal disease independent of disease definition.

Conclusion: Periodontitis was associated with inflammation and dyslipidemia in this pre-dialytic CKD sample. Interventional studies may clarify the impact of periodontal therapy over these metabolic biomarkers and also on CKD parameters over time.

Keywords: Periodontal Disease. Chronic Kidney Disease. C-Reactive Protein. Vitamin D. Glycated Hemoglobin.

INTRODUCTION

Periodontal diseases are infectious diseases caused by a microbial dysbiosis, which elicits a host inflammatory response and affect the tissues that protect and support the teeth. This host response's nature is modulated by genetic, environmental, and behavioral factors and may have a systemic impact, as demonstrated by several studies¹⁻⁴. A recent estimative indicates that severe periodontitis is the 6th most prevalent non-communicable chronic disease, affecting approximately 11% of the world population⁵. If mild forms (including gingivitis) were considered, the illness is almost ubiquitous. The consequences of periodontitis are not only restricted to the oral cavity (tooth loss, esthetic and phonetic damage, and masticatory function impairment) but also the disease has been consistently associated with other systemic complications, including diabetes^{6,7}, cardiovascular diseases^{8,9} and chronic kidney disease¹⁰⁻¹².

Chronic Kidney Disease (CKD) is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for at least 3 months, with health implications, and is classified based on estimated Glomerular Filtration Rate ($eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$) and albuminuria ($> 30 \text{ mg/g}$)¹³. It is also a highly prevalent disease affecting approximately 15% of the population only in the United States¹⁴, with significant impacts on health care costs¹⁵. Traditional risk factors for CKD included systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, male gender, race, age, smoking and family history of disease¹⁶. In the last decades, several studies have evaluated the role of other non-traditional risks- factors such as periodontitis in the establishment and progression of CKD. In summary, these studies observed positive associations between periodontal disease and CKD^{10, 17, 18}. It is also highlighted in the literature that both conditions share common risk factors such as smoking and diabetes¹⁹.

Since periodontitis could lead to low-grade systemic inflammation^{1, 3, 4}, its impact over several inflammatory and biochemical markers, such as C-reactive protein²⁰ (CRP), vitamin D²¹, glycemic control²² and lipid profile²³ have been studied in the last years. CRP, a non-specific acute-phase protein of inflammation, is a representative marker of the systemic inflammatory response and has been consistently correlated to the worsening of systemic diseases, increasing cardiovascular risk²⁴. High levels of CRP were observed in periodontal patients, regardless of the established cardiovascular risk factors²⁵, as well as in CKD samples²⁶, affecting the life expectancy of the population. Periodontal disease has also been associated to poor glycemic control in both diabetic and non-diabetic individuals^{6, 22, 27, 28}. Recent systematic reviews demonstrated the impact of periodontal treatment on glycated hemoglobin (HbA1c) levels²². Similar results were shown regarding other cardiovascular risk factors, including dyslipidemia, which is defined by higher low-density lipoproteins (LDL), triglycerides and total cholesterol levels and lower high-density

lipoproteins (HDL) levels²⁹. Observational studies have associated worst periodontal conditions with an impaired lipidic profile²³, while periodontal treatment seems to provide some benefit in these parameters³⁰. The periodontal inflammation has also been linked to low serum levels of vitamin D, an important bone metabolism marker³¹. All these associations have been reported to chronic kidney disease individuals too.

In summary, the literature has shown an association between periodontal disease and chronic kidney disease, with both disorders sharing common risk factors^{10, 17-19}. However, few studies evaluated the impact of periodontal inflammation on important metabolic parameters in CKD populations. Therefore, the present study aims to evaluate the association between periodontal disease and serum levels of vitamin D, CRP, HbA1c and dyslipidemia in a sample composed exclusively of non-dialytic CKD individuals. The hypothesis underlying this analysis is that periodontal inflammation has an additional independent negative effect on these parameters, leading to higher CRP and HbA1c levels, lower vitamin D levels and worst lipid profile.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Sample

The present study is a secondary analysis of a previous report which investigated the association between periodontal disease and chronic kidney disease status. The study design and sample were described in details elsewhere³². Briefly, a cross sectional observational study was carried out with individuals in stages 3, 4 and 5 of CKD who underwent renal treatment at a University Hospital of Porto Alegre. Patients were enrolled from September 2015 to August 2016. The study protocol was approved by the Institutional Review Boards of the Federal University of Rio Grande do Sul and the University Hospital. This manuscript follows the Strobe Guideline for reporting observational studies³³.

Eligibility criteria comprised: ≥ 18 years of age; $eGFR < 60$ ml/min/1.73m² (but no dialysis treatment); ≥ 4 teeth present; and no diagnosis/treatment of HIV infection or a malignant tumor. Individuals who used antibiotics or immunosuppressive drugs in the last 6 months, received periodontal treatment in the last 6 months, or under orthodontic treatment were not included.

Sample Size

This is a secondary analysis of a previous study published recently³². All individuals who had blood samples and data from clinical records of the assessed outcomes were included. A total of 137 individuals were consecutively enrolled during one year.

Data Collection

Information about demographic, socioeconomic and behavioral data, such as oral hygiene habits, dental treatment history, tobacco exposure and alcohol consumption were obtained through a structured questionnaire.

Medical history, medications, body mass index (BMI), blood pressure and other renal parameters including serum creatinine, urea and proteinuria were obtained through the hospital clinical records.

Periodontal Examination

A complete full mouth six-sites per tooth periodontal examination was carried out by two calibrated periodontists (J.S.S. and C.B.A.) using a manual periodontal probe (PQW-10 Hu-Friedy Mfg. Co. Inc., Chicago, IL, USA). The following periodontal parameters were assessed: Visible Plaque and Gingival Bleeding Indices³⁴, Periodontal Probing Depth (PPD), Clinical Attachment Loss(CAL) and Bleeding on Probing (BOP).

The reproducibility of the examiners was estimated by duplicate examinations in approximately 10% of the study sample. Weighed kappa values for PPD and CAL were 0.74 and 0.87, respectively. Intraclass Coefficient Correlation inter-examiner was 0.7 for PPD and 0.82 for CAL.

Periodontal exposure variables

Participants were defined as having severe periodontitis according to the American Academy of Periodontology criteria and Center for Disease Control³⁵: ≥ 1 interproximal site with $PPD \geq 5\text{mm}$ and ≥ 2 interproximal sites with $CAL \geq 6\text{mm}$, not on same tooth. This cut-off was applied due to the low number of cases diagnosed as mild (15%) and moderate (5%) periodontitis, making it not feasible to use various degrees of severity in the analytical commands.

Moreover, two other descriptors of periodontal condition were also determined with CAL and PPD as separate parameters, as follows: ≥ 2 teeth with interproximal $CAL \geq 6$ mm and $PPD \geq 5$ mm.

Blood outcomes

The outcomes of present study are the serum levels of inflammatory biomarkers (CRP), glycemic parameters (HbA1C), lipidic profile (total cholesterol, HDL/LDL and triglycerides) and bone metabolism markers (vitamin D – 25(OH)D – levels) in a pre-dialytic sample of chronic kidney disease patients.

A 10-mL blood sample was collected from the antecubital fossa of all participants. All samples were collected between 8:00 a.m. to 12:00 p.m. All patients were asked to be fasting for, at least, 4 hr before blood sampling. The samples were stored in EDTA tubes and immediately centrifuged for analysis of CRP and HbA1c. All analyses were carried out at the Clinical Analysis Laboratory of the University Hospital. High-sensitive CRP was assessed by automated enzymatic colorimetric method (ADVIA 1800, Siemens). HbA1c was measured by high-precision chromatography (Merck-Hitachi L-9100, Merck). Vitamin D -25(OH)D - levels were obtained by chemiluminescence (Architect 25-OH Vitamin D[®] microparticle immunoassay, Abbott Diagnostics, Lake Forest, IL, USA). Lipidic data (total cholesterol, HDL/LDL and triglycerides) were obtained through clinical records.

Renal Disease Definition

The eGFR in $\text{mL}/\text{min}/1.73^2$ was estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation³⁶. Individuals were categorized into stages 3, 4, and 5 of CKD according to the National Kidney Foundation¹³: stage 3 with eGFR between 30–59 $\text{mL}/\text{min}/1.73^2$; stage 4 with eGFR between 15–29 $\text{mL}/\text{min}/1.73^2$; and stage 5 with eGFR lower than 15 $\text{mL}/\text{min}/1.73^2$. Despite some patients had severe kidney failure (classified as stage 5), they were clinically stable and asymptomatic, not requiring kidney replacement therapy. These patients were kept on conservative treatment (anti hypertensives, nutritional advice, anti-proteinuric measures, educational support, control of comorbidities).

Confounders

The following variables were assessed as possible confounders: age, sex, education level, socioeconomic status, tobacco exposure, body mass index, physical activity, use of medications (statins, anti-glycemic, and vitamin D supplementation), hypertension, diabetes, and renal treatment duration.

Socioeconomic status was assessed by the Brazilian Economy Classification System³⁷. The system attributes points according to personal goods and educational level of the head of the family. Individuals were classified into low (≤ 13 points), medium (14-22 points) and high (≥ 23 points) socioeconomic status. Participants were classified into low (< 4 years of study), medium (4-11 years of study) and high (≥ 12 years of study) educational status according to the educational level of the head of the family. Due to the limited number of smokers in this sample ($n=9$), tobacco exposure was assessed through the calculation of pack years. Participants were then classified into never, moderate (< 20 pack years) and heavy smokers (≥ 20 pack years). BMI was defined as a person's weight in kilograms divided by the square of height in meters and classified as normal (< 25 kg/m²), overweight (25-29.9 kg/m²) or obese (> 30 kg/m²). Physical activity was self-reported (yes= ≥ 3 times/week; no= < 3 times/week).

Statistical analysis

Means and standard deviations (SD) were calculated and reported for each outcome. CRP and triglycerides had asymmetric distributions and, therefore, crude comparisons for these variables were performed using non-parametric tests (Mann-Whitney and Kruskal Wallis tests). Comparisons for glycated hemoglobin, vitamin D, total cholesterol and HDL were performed using the independent samples t-test or oneway ANOVA as appropriate.

The association between periodontal status and blood biomarkers was determined by multivariable regression models. The outcomes were analyzed as continuous and binary variables with linear and logistic regression models, respectively. Model fitting followed the purposeful approach³⁸ and was performed separately for each outcome. First, univariable models were fitted for each confounder, and those presenting p-values < 0.25 were carried to a first multivariable model. Variables remained in the final model if presented p-value < 0.05 after analysis of confounding, which was evaluated with the inclusion and removal of variables and evaluation of the change on other variables' coefficients of $> 20\%$. After reaching the final model for each

outcome, separate models were fitted for each of the three periodontal exposure variables (severe periodontitis, ≥ 2 teeth with interproximal CAL ≥ 6 mm and PPD ≥ 5 mm).

The analytical unit was the individual. The significance level was set at 5%. A statistical package was used for all comparisons (STATA, version 14 for Macintosh, College Station, Texas, USA).

RESULTS

Figure 1 presents the flowchart of the study. From September 2015 up to August 2016, 703 individuals were evaluated regarding eligibility criteria. Out of the eligible, 139 signed the informed consent and were included. From those, blood samples were available for 137 individuals. The main reasons for non-eligibility were eGFR > 60 ml/min/1.73m² (n=136) and less than 4 teeth present (n=135), whereas the main reasons for non-inclusion were use of antibiotics or immunosuppressive drugs in the last 6 months (n=90) and individuals that refused to participate (n=88).

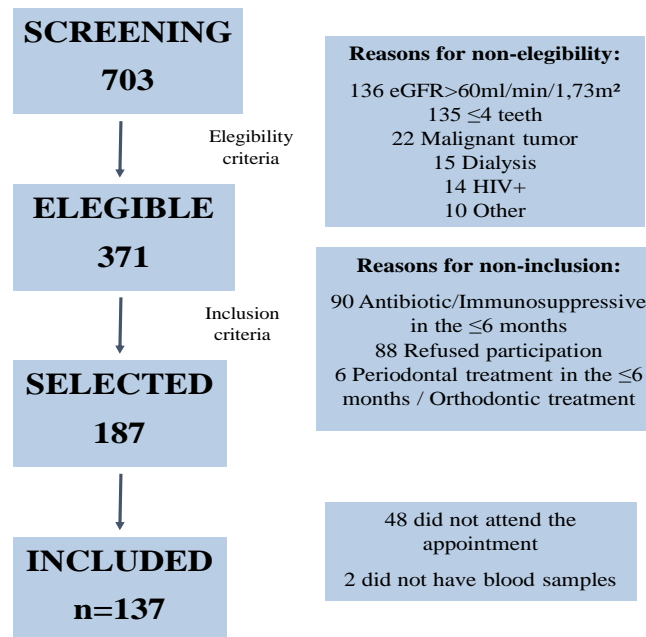


Figure 1. Flowchart of the study.

The sample was predominantly composed of men (61%), with more than 65 years old (41% - mean age 60 years), overweight (38%) and never smokers (58%). The mean renal treatment duration was 4.5 years. The majority of the sample was hypertense (77%) and used statins (54.7%); however, most of them did not use hypoglycemic/insulin (28%) or vitamin D supplementation (21.6%). Concentrations of CRP, vitamin D, HbA1c and total cholesterol according to characteristics of renal patients were presented in table 1.

Table 1. Concentrations of CRP, vitamin D, HbA1c and total cholesterol according to characteristics of renal patients.

	CRP	p*	Vitamin D	p	HbA1c	p	Total cholesterol†	P
Age								
20-49 years	5.44±7.66	0.12	27.32±8.41	0.07	6.00±1.72	0.06	185.44±36.80	0.26
50-64 years	9.01±10.88	0.12	26.07±9.27	0.07	6.36±1.18	0.06	193.71±49.65	0.26
≥65 years	6.30±7.85	0.12	28.18±11.78	0.07	6.53±1.44	0.06	161.41±47.05	0.26
Sex								
Male	6.69±8.82	0.58	28.23±1.08	0.07	6.23±1.39	0.22	168.67±46.50	0.005
Female	7.79±9.61	0.58	25.63±1.43	0.07	6.53±1.47	0.22	193.39±47.43	0.005
Educational level								
Low	5.50±9.00	0.07	24.64±9.98	0.34	6.63±1.77	0.15	168.21±45.73	0.83
Medium	8.38±10.12	0.07	27.38±9.34	0.34	6.31±1.39	0.15	180.25±47.51	0.83
High	6.14±7.41	0.07	28.38±11.38	0.34	6.25±1.26	0.15	180.88±50.79	0.83
Socioeconomic status								
Low	9.13±12.83	0.73	25.20±10.87	0.37	6.24±0.94	0.06	175.33±51.65	0.88
Medium	6.83±8.61	0.73	27.21±9.46	0.37	6.40±1.61	0.06	181.38±47.35	0.88
High	6.41±7.12	0.73	28.61±11.48	0.37	6.29±1.18	0.06	172.63±48.85	0.88
Tobacco exposure								
Never	4.66±6.31	0.0004	26.21±9.73	0.07	6.34±1.57	0.03	183.31±48.48	0.03
Moderate	13.09±14.43	0.0004	27.21±8.26	0.07	6.30±1.00	0.03	183.24±48.48	0.03
Heavy	8.59±6.44	0.0004	29.42±12.62	0.07	6.41±1.35	0.03	161.68±57.94	0.03

Body Mass Index								
Normal	6.96±7.71	0.57	25.32±9.24	0.07	6.11±1.13	0.14	173.37±52.28	0.79
Overweight	6.23±8.08	0.57	29.74±11.65	0.07	6.27±1.56	0.14	176.78±47.30	0.79
Obese	8.22±10.98	0.57	25.71±11.56	0.07	6.60±1.43	0.14	183.27±47.15	0.79
Physical activity								
No	7.08±9.14	0.76	27.03±10.10	0.67	6.38±1.35	0.59	171.31±48.30	0.01
Yes	7.31±9.18	0.76	27.95±10.69	0.67	6.21±1.71	0.59	199.86±42.30	0.01
Statin use								
No	8.20±10.19	0.73	28.04±9.41	0.38	6.01±1.54	0.01	182.46±50.33	0.40
Yes	6.23±8.09	0.73	26.51±10.79	0.38	6.63±1.26	0.01	175.19±46.74	0.40
Hypoglycemic/Insulin use								
No	7.12±9.62	0.77	28.87±10.29	0.002	5.85±0.94	0.00	174.84±45.19	0.24
Yes	7.12±7.83	0.77	23.03±8.70	0.002	7.61±1.65	0.00	185.92±54.29	0.24
Vitamin D supplementation								
No	6.41±8.61	0.05	27.82±10.20	0.18	6.25±1.21	0.11	175.36±47.69	0.20
Yes	9.67±10.52	0.05	25.03±9.86	0.18	6.71±1.99	0.11	188.59±49.55	0.20
Hypertension								
No	7.08±9.03	0.69	31.39±11.21	0.007	6.07±1.24	0.20	173.14±62.50	0.53
Yes	7.3±9.19	0.69	25.93±9.54	0.007	6.43±1.47	0.20	179.65±43.71	0.53
Renal stage								
3	4.96±9.47	0.006	28.16±11.68	0.48	6.42±1.57	0.71	183.77±44.36	0.46
4-5	7.98±8.88	0.006	26.82±9.51	0.48	6.32±1.36	0.71	176.39±49.51	0.46
Renal treatment duration								
<5 years	7.28±8.11	0.16	26.87±11.58	0.61	6.46±1.59	0.25	177.89±48.54	0.92
≥5 years	6.85±10.69	0.16	27.77±7.32	0.61	6.17±1.06	0.25	178.79±48.19	0.92

*Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test;
†n=124

Table 2 presents comparisons between individuals with different definitions of periodontal disease and those that did not meet these criteria. It was consistently observed higher serum levels of CRP, HbA1c, and lipid profiles in periodontal disease patients, while lower vitamin D levels were shown, independently of disease definition. However, the model that includes two or more teeth with probing pocket depth ≥5mm was the most sensitive to

demonstrate these differences. Also, these differences were more significantly for CRP (5.5 versus 9.1, $p=0.05$), triglycerides (163.0 versus 185.5, $p=0.04$) and total cholesterol (168.9 versus 189.3 $p=0.01$).

Table 2. Concentrations of CRP, vitamin D, HbA1c and total cholesterol according to have severe periodontitis, ≥ 2 teeth with PPD ≥ 5 mm and ≥ 2 teeth with CAL ≥ 6 mm.

	Severe periodontitis			≥ 2 teeth with PPD ≥ 5 mm			≥ 2 teeth with CAL ≥ 6 mm		
	No	Yes	P	No	Yes	P	No	Yes	p
CRP †	5.3 \pm 6.2	9.0 \pm 11.1	0.07	5.5 \pm 6.8	9.1 \pm 11.1	0.05	5.4 \pm 6.5	8.2 \pm 10.3	0.16
Vitamin D	27.15 \pm 10.78	27.26 \pm 9.60	0.94	28.29 \pm 11.18	25.90 \pm 8.73	0.17	27.22 \pm 9.37	27.19 \pm 10.72	0.98
Glycated hemoglobin	6.24 \pm 1.41	6.46 \pm 1.43	0.37	6.37 \pm 1.40	6.33 \pm 1.46	0.86	6.26 \pm 1.47	6.40 \pm 1.40	0.57
Triglycerides*†	165.5 \pm 130.6	180.4 \pm 108.0	0.13	163.0 \pm 127.6	185.5 \pm 107.9	0.04	179.5 \pm 144.2	170.1 \pm 104.4	0.86
Total cholesterol*	174.44 \pm 47.43	181.69 \pm 49.02	0.40	168.89 \pm 46.92	189.228 \pm 47.77	0.01	177.83 \pm 45.48	178.45 \pm 49.87	0.94
HDL*	43.76 \pm 12.70	43.43 \pm 13.49	0.88	43.91 \pm 12.38	43.21 \pm 13.93	0.76	46.65 \pm 12.10	43.55 \pm 13.63	0.96

P-values for independent samples t-test otherwise indicated;

*n=124;

†Mann-Whitney test

Univariable models confirmed this trend, as demonstrated in table 3. CRP was significantly associated with the presence of two or more sites presenting PPD ≥ 5 mm ($p=0.03$). The same pattern was observed for total cholesterol ($p=0.02$), while other variables were not significantly associated with periodontal disease definitions.

Table 3. Univariable linear regression models of the association between periodontal variables and systemic blood markers.

	Severe periodontitis	P	≥ 2 teeth with PPD ≥ 5 mm	p	≥ 2 teeth with CAL ≥ 6 mm	p
CRP (log)	0.40 \pm 0.21	0.05	0.47 \pm 0.21	0.03	0.30 \pm 0.21	0.16
Vitamin D	0.11 \pm 1.74	0.95	-2.29 \pm 1.70	0.16	-0.03 \pm 1.73	0.99
Glycated hemoglobin	0.22 \pm 0.24	0.38	0.14 \pm 0.25	0.58	-0.04 \pm 0.24	0.87
Triglycerides (log)	0.13 \pm 0.10	0.20	0.18 \pm 0.10	0.07	-0.01 \pm 0.11	0.97
Total cholesterol	7.3 \pm 8.7	0.40	20.3 \pm 8.5	0.02	0.62 \pm 8.8	0.94

HDL	-0.3±2.3	0.89	-0.7±2.4	0.77	-0.10±2.4	0.97
-----	----------	------	----------	------	-----------	------

When these variables were adjusted for confounding factors, the model with two or more teeth with PPD \geq 5mm remains more sensible (table 4). The presence of deeper sites was associated not only with higher CRP levels (adjusted for age, sex, education, smoking and CKD stage, p=0.04), but also to lower Vitamin d levels (adjusted for age, sex, BMI, oral hypoglycemic drugs, vitamin D supplementation, hypertension and CKD stage, p=0.04) and to total cholesterol levels (adjusted for age, sex, physical activity, statin use and CKD stage, p=0.003). Cholesterol levels were significantly associated with periodontal disease independent of disease definition.

Table 4. Final multivariable linear regression models of the association between periodontal variables and systemic blood markers.

	Severe periodontitis	P	\geq 2 teeth with PPD \geq 5mm	p	\geq 2 teeth with CAL \geq 6mm	p
CRP (log)*	0.12±0.22	0.56	0.35±0.15	0.04	0.15±0.20	0.47
Vitamin D†	-0.05±1.79	0.98	-3.33±1.60	0.04	-0.22±1.85	0.91
Glycated hemoglobin‡	0.17±0.20	0.40	0.11±0.21	0.59	-0.02±0.19	0.89
Triglycerides (log)§	0.09±0.12	0.47	0.11±0.11	0.34	-0.02±0.13	0.86
Total cholesterol	16.4±7.8	0.04	23.9±7.9	0.003	16.8±8.4	0.04
HDL¶	1.4±2.3	0.56	0.9±2.3	0.67	1.7±2.5	0.50

*Adjusted for age, sex, education, smoking and kidney disease stage.

†Adjusted for age, sex, BMI, use of oral hypoglycemic drugs, vitamin D supplementation, hypertension and kidney disease stage.

‡Adjusted for age, sex, use of oral hypoglycemic drugs and kidney disease stage.

§Adjusted for age, smoking, BMI, use of statins and kidney disease stage.

||Adjusted for age, sex, physical activity, use of statins and kidney disease stage.

¶Adjusted for age, sex, smoking, physical activity and kidney disease stage.

DISCUSSION

The present study correlates periodontitis with serum levels of important metabolic parameters in a non-dialytic chronic kidney disease sample. Overall, individuals shown a high inflammatory profile (measured by CRP serum levels) and insufficiency of vitamin D. Patients with two or more sites with PPD \geq 5mm presented significantly higher CRP levels (p=0.05), triglycerides (p=0.04) and total cholesterol (p=0.01) than those who did not reach the disease criteria. When multivariable analysis adjusted for confounding factors were performed, the

presence of two or more teeth with $PPD \geq 5\text{mm}$ remains significantly associated with higher CRP levels ($p=0.040$), lower vitamin d levels ($p=0.04$) and total cholesterol levels ($p=0.003$).

The possible association between periodontal disease and CKD has been addressed extensively in the last two decades, with heterogenic results^{10, 17, 18, 39-41}. Several aspects may explain, at least in part, this controversy, including the CKD population evaluated, control of confounders and periodontal disease definition. Our results corroborate the notion that disease definitions comprising inflammatory parameters (periodontal probing depth and bleeding on probing) seem to be more sensitive than those using only tissue loss indicators (clinical attachment level)^{12, 42}. Since inflammation is the possible underlying mechanism linking both diseases, it is somewhat expected that periodontitis was more associated with C reactive protein in this sample, even when adjusted for confounders. Although the diagnostic/prognostic value of this protein has been questioned due to its instability and non-specific production⁴³, CRP levels are correlated with several other pro-inflammatory biomarkers, including interleukin-6, IL-17 and IL-23⁴⁴ and increased accuracy of cardiovascular models when added to the traditional frameworks²⁴.

The establishment of causal relationships in epidemiology is complex and rarely achievable with unique observations. When the association of chronic non-communicable diseases that shares common biological, environmental and behavioral bases is evaluated, the scenario becomes even more uncertain. CKD is strongly associated with cardiovascular diseases, and CKD patients frequently presented several comorbidities, which may or may not be well controlled. It has been suggested that to define the impact of periodontal disease on these situations, a comprehensive analysis of all evidence should be carried out. It includes not only interventional studies addressing hard outcomes, but also the evaluation of several surrogate biomarkers that may serve as a proxy of disease⁴⁵. In this context, the glycemic and lipidic profile may indicate some pathways to understand disease dynamics clearly. The literature has consistently shown a bidirectional relationship between periodontitis and diabetes^{6, 22, 28, 46} and reports that periodontal disease affects glucose control even in normoglycemic patients⁴⁷. Regarding dyslipidemia, periodontal disease was associated with higher levels of LDL, triglycerides and lower levels of HDL^{23, 29}, and periodontal treatment enhanced the lipidic profile in individuals with hyperlipidemia³⁰. Taking into account the management hindrances in CKD patients, all possible factors affecting metabolic control should be considered and addressed. Inadequate vitamin D levels, a bone metabolism marker, have been associated with several diseases, including some types of cancer, bacterial infections, rheumatoid arthritis, Cröhn's disease, multiple sclerosis, asthma, diabetes, Alzheimer's disease and chronic kidney disease⁴⁸.

Specifically regarding CKD individuals, vitamin D is associated with albuminuria, CKD progression and mortality⁴⁹. The cutoff levels were recently modified, with vitamin D deficiency defined as a serum 25(OH)D level less than 20 ng/mL, insufficiency as levels between 20-30 ng/mL and normal levels more than 30 ng/mL. Also, low levels of vitamin D in periodontal patients compared to healthy individuals³¹. Although these associations have been observed, vitamin supplementation has failed to modify disease outcomes^{50, 51}, and its role in the establishment and progression of CKD remains unclear.

It is imperative to ponder some methodological issues of the study. First, this is a secondary analysis of a cross-sectional study; therefore, it is not appropriate to establish causal relationships from our results. In addition, the singularity of the sample that often presents comorbidities (diabetes, hypertension, use of numerous medicines) should be weighted in the data interpretation. However, these patients were under rigorous monitoring with available data of several medical parameters, use of medications, and comorbidities and all these data were analyzed and included in the multivariable models. Actually, the study can be considered an exploratory analysis due to the scarcity of available data in the literature addressing the role of periodontitis in non-dialytic chronic kidney disease individuals. In this context, even moderate magnitude associations should be relevant since periodontitis is a highly prevalent condition with effective treatment established. The choice for pre-dialytic individuals is because they could be more benefited by periodontal therapy due to their less systemic impairment than patients under dialysis. Monitoring this sample over the years and other comparison groups (edentulous or healthy participants, for example) and the execution of interventional trials may provide more data to clarify some critical issues related to this association.

CONCLUSIONS

Periodontitis was associated with inflammation and dyslipidemia in this pre-dialytic CKD sample. Practical implications of these findings include a better screening of periodontal conditions, looking for those individuals presenting more inflamed surfaces. The inclusion of non-traditional and highly prevalent risk factors for CKD in the prognostic models may improve the analysis's accuracy. A comprehensive approach for CKD treatment is necessary since several comorbidities are frequently observed. Interventional studies may clarify the impact of periodontal therapy over these metabolic biomarkers and also on CKD parameters over time.

REFERENCES

1. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of periodontology* 2005;76:2106-2115.
2. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology 2000* 2015;69:255-273.
3. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews Immunology* 2015;15:30-44.
4. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000* 2020;83:26-39.
5. Collaborators GBDOD, Bernabe E, Marcenes W, et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *Journal of dental research* 2020;99:362-373.
6. Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of periodontology* 2013;84:S135-152.
7. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *Journal of clinical periodontology* 2018;45:167-187.
8. Flores MF, Montenegro MM, Furtado MV, Polanczyk CA, Rosing CK, Haas AN. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. *Journal of periodontology* 2014;85:545-553.
9. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, et al. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers. *Journal of clinical periodontology* 2014;41:1048-1054.
10. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005;45:650-657.
11. Grubbs V, Vittinghoff E, Taylor G, et al. The association of periodontal disease with kidney function decline: a longitudinal retrospective analysis of the MrOS dental study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2016;31:466-472.
12. Chang JF, Yeh JC, Chiu YL, Liou JC, Hsiung JR, Tung TH. Periodontal Pocket Depth, Hyperglycemia, and Progression of Chronic Kidney Disease: A Population-Based Longitudinal Study. *The American journal of medicine* 2017;130:61-69 e61.
13. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
14. USRDS. US Renal Data System 2017 Annual Data Report. Chapter 1: CKD in the General Population. *American Journal of Kidney Diseases* 2018;71:S9-S30.
15. USRDS. US Renal Data System 2017 Annual Data Report. Chapter 6: Health Care Expenditures for Persons With CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2018;71:S117-S136.
16. !!! INVALID CITATION !!!
17. Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011;6:711-717.
18. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008;51:45-52.

19. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Tamsailom S, et al. Periodontitis as the risk factor of chronic kidney disease: Mediation analysis. *Journal of clinical periodontology* 2019;46:631-639.
20. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *Journal of periodontology* 2011;82:969-978.
21. Jimenez M, Giovannucci E, Krall Kaye E, Joshipura KJ, Dietrich T. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. *Public health nutrition* 2014;17:844-852.
22. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontology 2000* 2020;83:59-65.
23. Nepomuceno R, Pigossi SC, Finoti LS, et al. Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of clinical periodontology* 2017;44:1192-1207.
24. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2009;151:483-495.
25. Delange N, Lindsay S, Lemus H, Finlayson TL, Kelley ST, Gottlieb RA. Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives. *Journal of periodontology* 2018;89:219-227.
26. Udeanu M, Guizzardi G, Di Pasquale G, et al. Relationship between coronary artery disease and C-reactive protein levels in NSTEMI patients with renal dysfunction: a retrospective study. *BMC nephrology* 2014;15:152.
27. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral diseases* 2008;14:191-203.
28. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *British dental journal* 2019;227:577-584.
29. Han SJ, Yi YJ, Bae KH. The association between periodontitis and dyslipidemia according to smoking and harmful alcohol use in a representative sample of Korean adults. *Clinical oral investigations* 2020;24:937-944.
30. Fu YW, Li XX, Xu HZ, Gong YQ, Yang Y. Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *Clinical oral investigations* 2016;20:1263-1269.
31. Isola G, Alibrandi A, Rapisarda E, Matarese G, Williams RC, Leonardi R. Association of vitamin D in patients with periodontitis: A cross-sectional study. *Journal of periodontal research* 2020;55:602-612.
32. Schutz JDS, de Azambuja CB, Cunha GR, et al. Association between severe periodontitis and chronic kidney disease severity in predialytic patients: A cross-sectional study. *Oral diseases* 2019.
33. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453-1457.
34. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25:229-235.
35. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology* 2012;83:1449-1454.
36. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150:604-612.
37. . Brazilian Association of Research Companies, Critério de classificação econômica Brasil (CCEB). Available at: <http://www.abep.org/criterio-brasil>. Accessed: December, 2017.
38. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2004: 392p.

39. Fisher MA, Taylor GW, Papapanou PN, Rahman M, Debanne SM. Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *Journal of periodontology* 2008;79:1670-1678.
40. Messier MD, Emde K, Stern L, et al. Radiographic periodontal bone loss in chronic kidney disease. *Journal of periodontology* 2012;83:602-611.
41. Shin HS. Number of existing permanent teeth is associated with chronic kidney disease in the elderly Korean population. *The Korean journal of internal medicine* 2017.
42. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012;59:202-209.
43. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *Jama* 2012;308:788-795.
44. Fujita T, Iwamura M, Ishii D, et al. C-reactive protein as a prognostic marker for advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2012;19:908-913.
45. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of clinical periodontology* 2020;47:268-288.
46. Kocher T, Holtfreter B, Petersmann A, et al. Effect of Periodontal Treatment on HbA1c among Patients with Prediabetes. *Journal of dental research* 2019;98:171-179.
47. Perayil J, Suresh N, Fenol A, Vyloppillil R, Bhaskar A, Menon S. Comparison of glycated hemoglobin levels in individuals without diabetes and with and without periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy. *Journal of periodontology* 2014;85:1658-1666.
48. Glade MJ. Vitamin D: health panacea or false prophet? *Nutrition* 2013;29:37-41.
49. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *International journal of environmental research and public health* 2018;15.
50. Batacchi Z, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, et al. Effects of Vitamin D2 Supplementation on Vitamin D3 Metabolism in Health and CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2017;12:1498-1506.
51. de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;322:1899-1909.

CONCLUSÃO

A doença periodontal esteve associada a maiores níveis de inflamação e dislipidemia nessa amostra de doentes renais crônicos pré-dialíticos. As implicações práticas desses achados incluem melhor avaliação da condição periodontal nesses indivíduos. A inclusão de fatores de risco à DRC não tradicionais e altamente prevalentes nos modelos prognósticos deve melhorar a acurácia das análises. Uma abordagem abrangente para o tratamento da DRC é necessária pois diversas comorbidades são observadas nessa população. Estudos de intervenção devem esclarecer o impacto do tratamento periodontal sobre biomarcadores metabólicos e parâmetros da DRC ao longo do tempo.

A doença periodontal está também associada a outras em doenças inflamatórias crônicas como por exemplo diabetes e doenças cardíacas, o primeiro workshop sobre periodontite e saúde sistêmica formado entre a Academia Americana de Periodontia e a Federação Europeia de Periodontia debateu as evidências existentes na literatura e redigiu um manifesto alertando sobre o papel fundamental do cirurgião-dentista na promoção de saúde, estímulo a mudança de comportamentos em seus pacientes, a fim de prevenir o surgimento de doenças crônicas do envelhecimento, sendo a equipe odontológica fundamental no apoio a medicina preventiva e a melhora na qualidade de vida do seus pacientes. (CHAPPLE; WILSON, 2014)

REFERÊNCIAS

- AARABI, G. *et al.* Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease--Fact or fiction? **Atherosclerosis**. v. 241, n. 2, p. 555-60, Aug 2015.
- ABOU-RAYA, S. *et al.* Coronary artery disease and periodontal disease: is there a link? **Angiology**. v. 53, n. 2, p. 141-8, Mar-Apr 2002.
- ADAMS, J. S. *et al.* Substrate and enzyme trafficking as a means of regulating 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis and action: the human innate immune response. **J Bone Miner Res**. v. 22 Suppl 2, p. V20-4, Dec 2007.
- BAELUM, V.; LOPEZ, R. Periodontal disease epidemiology - learned and unlearned? **Periodontol 2000**. v. 62, n. 1, p. 37-58, Jun 2013.
- BARRETO, S. M. *et al.* Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **J Epidemiol Community Health**. v. 70, n. 4, p. 380-9, Apr 2016.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. [Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable]. **Rev Assoc Med Bras (1992)**. v. 56, n. 2, p. 248-53, Mar-Apr 2010.
- BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 10, n. 7, p. 1257-72, Jul 7 2015.
- BOKHARI, S. A. *et al.* Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers. **J Clin Periodontol**. v. 41, n. 11, p. 1048-54, Nov 2014.
- BORGNAKKE, W. S. *et al.* Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. **J Periodontol**. v. 84, n. 4 Suppl, p. S135-52, Apr 2013.
- BUCKLEY, D. I. *et al.* C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. **Ann Intern Med**. v. 151, n. 7, p. 483-95, Oct 6 2009.
- BUHLIN, K. *et al.* Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. **J Clin Periodontol**. v. 36, n. 7, p. 541-9, Jul 2009.
- CARRIZALES-SEPULVEDA, E. F. *et al.* Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. **Heart Lung Circ**. v. 27, n. 11, p. 1327-1334, Nov 2018.
- CATON, J. G. *et al.* A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. **J Clin Periodontol**. v. 45 Suppl 20, p. S1-S8, Jun 2018.
- CHANG, J. F. *et al.* Periodontal Pocket Depth, Hyperglycemia, and Progression of Chronic Kidney Disease: A Population-Based Longitudinal Study. **Am J Med**. v. 130, n. 1, p. 61-69 e1, Jan 2017.

CHAPPLE, I. L. C.; WILSON, N. H. F.. Manifesto for a paradigm shift: periodontal health for a better life. **British Dental Journal**, [S.L.], v. 216, n. 4, p. 159-162, fev. 2014.

CHRISTAKOS, S. *et al.* Vitamin D and intestinal calcium absorption. **Mol Cell Endocrinol.** v. 347, n. 1-2, p. 25-9, Dec 5 2011.

COLLABORATORS, G. B. D. O. D. *et al.* Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. **J Dent Res.** v. 99, n. 4, p. 362-373, Apr 2020.

DELANGE, N. *et al.* Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives. **J Periodontol.** v. 89, n. 2, p. 219-227, Feb 2018.

FENOL, A. *et al.* Association of stress, salivary cortisol level, and periodontitis among the inmates of a central prison in Kerala. **Dent Res J (Isfahan).** v. 14, n. 4, p. 288-292, Jul-Aug 2017.

FISHER, M. A. *et al.* Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. **Am J Kidney Dis.** v. 51, n. 1, p. 45-52, Jan 2008.

FUJITA, T. *et al.* C-reactive protein as a prognostic marker for advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib. **Int J Urol.** v. 19, n. 10, p. 908-13, Oct 2012.

GENCO, R. J.; BORGNAKKE, W. S. Risk factors for periodontal disease. **Periodontol 2000.** v. 62, n. 1, p. 59-94, Jun 2013.

GENCO, R. J.; GRAZIANI, F.; HASTURK, H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. **Periodontol 2000.** v. 83, n. 1, p. 59-65, Jun 2020.

GLADE, M. J. Vitamin D: health panacea or false prophet? **Nutrition.** v. 29, n. 1, p. 37-41, Jan 2013.

GOMES-FILHO, I. S. *et al.* Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. **J Periodontol.** v. 82, n. 7, p. 969-78, Jul 2011.

GONZALEZ, E. A. *et al.* Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. **Am J Nephrol.** v. 24, n. 5, p. 503-10, Sep-Oct 2004.

GRUBBS, V. *et al.* Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. **Clin J Am Soc Nephrol.** v. 6, n. 4, p. 711-7, Apr 2011.

GRUBBS, V. *et al.* Association Between Periodontal Disease and Kidney Function Decline in African Americans: The Jackson Heart Study. **J Periodontol.** v. 86, n. 10, p. 1126-32, Oct 2015.

GRUBBS, V. *et al.* The association of periodontal disease with kidney function decline: a longitudinal retrospective analysis of the MrOS dental study. **Nephrol Dial Transplant.** v. 31, n. 3, p. 466-72, Mar 2016.

- HAJISHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nat Rev Immunol.** v. 15, n. 1, p. 30-44, Jan 2015.
- HEATON, B.; DIETRICH, T. Causal theory and the etiology of periodontal diseases. **Periodontol 2000.** v. 58, n. 1, p. 26-36, Feb 2012.
- HOLICK, M. F. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. **Mol Aspects Med.** v. 29, n. 6, p. 361-8, Dec 2008.
- HUJOEL, P. *et al.* Historical perspectives on theories of periodontal disease etiology. **Periodontol 2000.** v. 58, n. 1, p. 153-60, Feb 2012.
- ISOLA, G. *et al.* Association of vitamin D in patients with periodontitis: A cross-sectional study. **J Periodontal Res.** v. 55, n. 5, p. 602-612, Oct 2020.
- JOSHIPURA, K. J. *et al.* Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. **J Dent Res.** v. 83, n. 2, p. 151-5, Feb 2004.
- KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl.** v. 3, n. 1, p. 1-150, 2013.
- KOCHER, T. *et al.* Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. **Periodontol 2000.** v. 78, n. 1, p. 59-97, Oct 2018.
- KSHIRSAGAR, A. V. *et al.* Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. **Am J Kidney Dis.** v. 45, n. 4, p. 650-7, Apr 2005.
- LAMONTE, M. J. *et al.* Association between metabolic syndrome and periodontal disease measures in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio study. **J Periodontol.** v. 85, n. 11, p. 1489-501, Nov 2014.
- LEVEY, A. S. A decade after the KDOQI CKD guidelines. **Am J Kidney Dis.** v. 60, n. 5, p. 683-5, Nov 2012.
- LOOS, B. G. Systemic markers of inflammation in periodontitis. **J Periodontol.** v. 76, n. 11 Suppl, p. 2106-15, Nov 2005.
- LUYCKX, V. A. *et al.* Reducing major risk factors for chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl (2011).** v. 7, n. 2, p. 71-87, Oct 2017.
- MAU, L. P. *et al.* Patients with chronic periodontitis present increased risk for osteoporosis: A population-based cohort study in Taiwan. **J Periodontal Res.** v. 52, n. 5, p. 922-929, Oct 2017.
- NASCIMENTO, M. M. *et al.* Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. **Blood Purif.** v. 20, n. 5, p. 454-8, 2002.

NATIONAL KIDNEY, F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis.** v. 39, n. 2 Suppl 1, p. S1-266, Feb 2002.

NEPOMUCENO, R. *et al.* Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression. **J Clin Periodontol.** v. 44, n. 12, p. 1192-1207, Dec 2017.

PANICHI, V. *et al.* Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. **Nephrol Dial Transplant.** v. 23, n. 7, p. 2337-43, Jul 2008.

PAVLOVIC, D. *et al.* Vitamin d in the patients with chronic kidney disease: when, to whom and in which form. **Mater Sociomed.** v. 27, n. 2, p. 122-4, Apr 2015.

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

PRESHAW, P. M.; BISSETT, S. M. Periodontitis and diabetes. **Br Dent J.** v. 227, n. 7, p. 577-584, Oct 2019.

STANKO, P.; IZAKOVICOVA HOLLA, L. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.** v. 158, n. 1, p. 35-8, 2014.

STENVINKEL, P. *et al.* Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? **Clin J Am Soc Nephrol.** v. 3, n. 2, p. 505-21, Mar 2008.

UDEANU, M. *et al.* Relationship between coronary artery disease and C-reactive protein levels in NSTEMI patients with renal dysfunction: a retrospective study. **BMC Nephrol.** v. 15, p. 152, Sep 17 2014.

USRDS. US Renal Data System 2017 Annual Data Report. Chapter 1: CKD in the General Population. **American Journal of Kidney Diseases.** v. 71, n. 3, p. S9-S30, 2018a.

_____. US Renal Data System 2017 Annual Data Report. Chapter 6: Health Care Expenditures for Persons With CKD. **American Journal of Kidney Diseases.** v. 71, n. 3, p. S117-S136, 2018b.

VAN POTTELBERGH, G. *et al.* The influence of renal function on vitamin D metabolism in the very elderly. **J Nutr Health Aging.** v. 17, n. 2, p. 107-11, Feb 2013.

VIETH, R. Vitamin D toxicity, policy, and science. **J Bone Miner Res.** v. 22 Suppl 2, p. V64-8, Dec 2007.

ZHOU, S.; GLOWACKI, J. Chronic kidney disease and vitamin D metabolism in human bone marrow-derived MSCs. **Ann N Y Acad Sci.** v. 1402, n. 1, p. 43-55, Aug 2017.

ZITTERMANN, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? **Br J Nutr.** v. 89, n. 5, p. 552-72, May 2003.

APÊNDICE 1

QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO

Dados Pessoais

ID na pesquisa	_____
Nome	_____ (Nome completo)
Prontuário HCPA	_____
Endereço	_____ (Rua/avenida, bairro e cidade)
Telefone 1	_____ (DDD e o número tudo junto!)
Telefone 2	_____ (DDD e o número tudo junto!)
Telefone 3	_____ (DDD e o número tudo junto!)
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino
Data de Nascimento	_____ (MES - DIA - ano)
Idade	_____
Raça	<input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Indígena (Autodeclarada)
Estado civil	<input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a)/União estável <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Outro

Caracterização Socioeconômica

Page 1 of 2

ID na pesquisa	_____
Quantidade de banheiros	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Empregados domésticos	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (mensalista, mínimo 5 dias na semana)
Automóveis	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Microcomputador	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (NÃO inclui tablet, smartphone, palmtop. Inclui notebook, laptop, pc de mesa.)

Lava-louças	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Geladeira	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Freezer	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (NÃO inclui o freezer da geladeira duplex)
Lava-roupa	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
DVD	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Microondas	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
Motocicleta	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (particular, não inclui uso de motocicleta do trabalho)
Secadora de roupas	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais (inclui máquina que lava e seca)
Escolaridade do Chefe de Família	<input type="checkbox"/> Analfabeto ou até fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental I completo até Fundamental II incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental II completo até Médio incompleto <input type="checkbox"/> Médio completo até Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo
Água Encanada	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (ABEP)
Rua pavimentada	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (ABEP)
Pontos - Critério Brasil	_____
Classe - Critério Brasil	(calcular depois) <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B1 <input type="checkbox"/> B2 <input type="checkbox"/> C1 <input type="checkbox"/> C2 <input type="checkbox"/> D-E (de acordo com os pontos calculados)

Fatores Comportamentais

ID na pesquisa

Você fuma atualmente?

- Yes
 No
 I quitte

(Se não fuma, passe para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas? / Se ex-fumante, passe para a pergunta: Há quantos anos você parou de fumar?)

Quantos cigarros por dia?

(Não fumante ou ex-fumante = 0)

Por quantos anos?

(Não fumante ou ex-fumante = 0)

Há quantos anos você parou de fumar?

(Não fumante = 0. Se fumante atual, DEIXAR EM BRANCO e passar para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas?)

Quantos cigarros por dia você fumava?

(Não fumante = 0. Se fumante atual, DEIXAR EM BRANCO e passar para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas?)

Por quantos anos você fumou?

(Não fumante = 0. Se fumante atual, DEIXAR EM BRANCO e passar para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas?)

Você ingere bebidas alcoólicas?

- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente

Qual tipo?

- Nenhum
 Cerveja
 Vinho
 Cachaça
 Outro

(Assinalar a bebida alcoólica que mais consome)

Quantas doses/copo você ingere por semana?

(Se não ingere = 0)

Realiza atividade física regular?

- Yes
 No

Realiza acompanhamento nutricional?

- Yes
 No

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro participante,

Estamos realizando um estudo para avaliar a relação entre doenças de gengiva e dos rins. O estudo está sendo realizado por professores e pesquisadores das Faculdade de Odontologia e de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em conjunto com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As pessoas a participarem do estudo são aqueles pacientes que estão em acompanhamento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas. Durante a pesquisa, serão realizados exames bucais avaliando a presença de doenças de gengiva. Além disso, será realizada uma entrevista sobre dados pessoais, socioeconômicos e comportamentais. Estes dados serão cruzados com os dados médicos presentes no prontuário do Ambulatório onde você é atendido para seu problema renal.

Juntamente com os exames clínicos bucais serão realizados exames laboratoriais comumente utilizados para a avaliação de substâncias relacionadas a doenças renais e cardíacas. Será feita a coleta de 15mL de sangue para a avaliação de colesterol, HDL/LDL, triglicérides, proteína C-reativa, hemoglobina glicada e glicemia em jejum. Essa coleta de sangue será realizada após os exames bucais.

Os possíveis desconfortos associados à participação neste estudo são aqueles decorrentes da realização de um exame bucal e da coleta de sangue. Todas as medidas de biossegurança necessárias tais como uso de materiais descartáveis e instrumentais esterilizados, serão adotadas. Adicionalmente toda e qualquer ocorrência durante o tratamento estará sendo avaliada.

Os benefícios relacionados à participação neste estudo são o diagnóstico de problemas de gengiva, bem como encaminhamento para o tratamento de outras condições bucais, quando necessário. Fica ainda assegurado o direito ao sigilo de todas informações coletadas, não sendo permitido acesso por outra pessoa que não o próprio participante ou responsável. Fica, ainda, assegurada a liberdade dos participantes de recusarem-se a participar ou retirarem-se do estudo a qualquer momento que desejarem, sem que isso traga prejuízos na assistência médica.

Toda e qualquer dúvida no decorrer do estudo poderá ser esclarecida pelos envolvidos nesta pesquisa através dos telefones (51) 3308.5318 e (51) 8115.4654. Os pesquisadores Tiago Fiorini e Fernando Saldanha Thomé estarão sempre a disposição para esclarecimentos. Possíveis problemas podem ser reportados diretamente ao Comitê de Ética Central da UFRGS 3308.3629 ou Comitê de Ética do HCPA 33597640.

Eu, _____ (participante), declaro que fui informado dos objetivos e procedimentos que serão realizados nesta pesquisa, bem como sei dos meus direitos e dos deveres dos pesquisadores. Declaro, ainda, que recebi uma cópia deste Termo.

Participante/RG:

Porto Alegre, ____ de _____ de 201_.

APÊNDICE 3

FICHA CLÍNICA PERIODONTAL

ANEXO 1

CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre doença periodontal e doença renal crônica.

Pesquisador: Tiago Fiorini

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46738315.9.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.138.042

Data da Relatoria: 15/07/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto encaminhado anteriormente para apreciação deste CEP, tendo o HCPA como instituição coparticipante (CAAE 39964414.3.0000.5347). Em 14/05/2015 o CEP HCPA emitiu parecer (1.062.518) não aprovando o projeto. Em 02/07/2015 os pesquisadores, atendendo à solicitação do CEP HCPA, adicionaram o projeto novamente na Plataforma Brasil, tendo o HCPA como proponente, uma vez que o projeto desenvolve-se fundamentalmente nesta instituição.

Portanto, esta avaliação refere-se à apreciação das respostas às pendências emitidas pelo CEP HCPA no parecer 1.062.518.

A Doença Renal Crônica (DRC) é hoje um dos emergentes problemas de saúde pública. Basicamente, o rim começa a perder de maneira gradual a sua função, fazendo com que ocorra diminuição nas taxas de filtração glomerular, não sendo mais capaz de manter o equilíbrio metabólico e hidroeletrólítico corporal. Embora contraditórios, estudos recentes abordam uma possível interrelação entre a doença periodontal e a doença renal crônica, de modo que indivíduos portadores, especialmente, de periodontites graves têm seu quadro nefrológico agravado. Assim, o presente estudo terá como objetivo avaliar a associação da doença periodontal e biomarcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes pré-dialíticos nas fases 3 e 4 da doença renal crônica. Serão incluídos 164 pacientes