



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA
NÍVEL DOUTORADO



**CONDIÇÃO E TRATAMENTO
PERIODONTAL NO TRANSPLANTADO
RENAL**

SÃO LUÍS (MA)

2019

DANILA LORENA NUNES DOS SANTOS

CONDIÇÃO E TRATAMENTO PERIODONTAL NO TRANSPLANTADO RENAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Orientador: Antonio Luiz Amaral Pereira

Coorientador: Vandilson Pereira Rodrigues

SÃO LUÍS (MA)

2019

Santos, Danila Lorena Nunes dos.

Condição e tratamento periodontal no transplantado renal / Danila Lorena Nunes dos Santos.
- 2019.

87 f.

Coorientador(a): Vandilson Pereira Rodrigues.

Orientador(a): Antonio Luiz Amaral Pereira.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Odontologia/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

1. Desbridamento periodontal. 2. Doenças periodontais. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Revisão. 5. Transplante renal. I. Pereira, Antonio Luiz Amaral. II. Rodrigues, Vandilson Pereira. III. Título.

1.1.1.1.1.1

CDU 616.24 – 002.5

DANILO LORENA NUNES DOS SANTOS

CONDIÇÃO E TRATAMENTO PERIODONTAL NO TRANSPLANTADO RENAL

A Comissão julgadora da Defesa de Tese do Doutorado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia 01/02/2019, considerou a candidata.

APROVADO

REPROVADO

Prof. Dr. Antonio Luiz Amaral Pereira
Universidade Federal do Maranhão
(Orientador)

Prof. Dr. Vandilson Pereira Rodrigues
Universidade Federal do Maranhão
(Coorientador)

Prof. Dra. Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Neusa Barros Dantas Neta
Faculdade Facid/Wyden

Prof. Dr. José Carlos Elias Mouchrek Júnior
Universidade CEUMA

Epígrafe

“O meu socorro vem do Senhor, que fez os céus e a terra”.

Salmos 121:2

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus, por minha vida e por sempre estar presente me guiando e dando sabedoria. À minha mãe Luci, por sua dedicação, companheirismo e ensinamentos, sem dúvidas, minha maior professora. Ao meu pai Julimar (in memoriam) pelos ensinamentos, carinho e empenho que sempre teve para que nossa família avançasse. Ao meu irmão Denilson pelos conselhos e momentos de descontração. Aos meus familiares por todos os momentos vividos e pelo apoio. Ao meu Orientador Professor Doutor Antonio Luiz Amaral Pereira pela dedicação, bondade e ensinamentos tanto científicos quanto para a vida. Ao meu coorientador Professor Doutor Vandilson Pereira Rodrigues pelo empenho, bondade e todas as horas dispendidas. Aos amigos, em especial Priscila Torres, Neusa Barros, Rosemary Pereira, Marina Meneses, Roberta Lylian, Pollyanna Castro, Bruna Araújo, Daisy Oliveira, Daniele, Kamila, Amanda, Solange. Aos pacientes pela gentileza em aceitarem participar do estudo. Aos residentes do Hospital Universitário em especial Marcelo, Clécio, Jeane, Loretta, Carlos e Layna pela troca de experiências e ajuda. Aos professores do Programa de Pós-graduação em Odontologia e Pós-graduação em Saúde Coletiva, pelos ensinamentos. Aos demais mestres por me ajudarem a construir o caminho. Aos alunos do programa de pós-graduação em Odontologia e programa de pós-graduação em Saúde Coletiva pelo apoio, em especial Elisa.

À Unidade do Rim e Unidade de Transplante Renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão pela permissão e ajuda à realização do estudo. Aos amigos e companheiros de trabalho, em especial, Maria do Socorro, Raquel, Lucinaldo, Rinaldi, Camila, Fábio, Grazianni, Patrícia, Tiago, Roseane, Tânia, Sildeny e Adriana por agirem como facilitadores me ajudando no dia-a-dia e no desenvolvimento do trabalho.

LISTA DE SIGLAS

| | |
|-------|--|
| DRC | Doença Renal Crônica |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcomes (Doença Renal Melhorando os Resultados Globais). |
| TRS | Terapia Renal Substitutiva |
| MMF | Micofenolato mofetil |
| MPS | Micofenolato de sódio |
| TAC | Tacrolimo |
| EVR | Everolimo |
| IL- 6 | Interleucina-6 |
| IL- 8 | Interleucina – 8 |
| PCR | Proteína C-reativa |
| ABTO | Associação Brasileira de Transplante de órgãos |
| HLA | Antígeno Leucocitário Humano |
| PRA | Painel de Reatividade de Anticorpos |
| HDL-C | High Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade – Colesterol) |
| LDL-C | Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade – Colesterol) |
| LVM | Massa Ventricular Esquerda |
| LVMI | Índice de Massa Ventricular Esquerda |
| CPITN | Community Periodontal Index of Treatment Needs (Índice Periodontal Comunitário das Necessidades de Tratamento) |
| LVH | Hipertrofia Ventricular Esquerda |
| TGF | Fator de Transformação do Crescimento |
| CsA | Ciclosporina |
| NIC | Nível de Inserção Clínica |
| PS | Profundidade de Sondagem |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Estadiamento da Doença Renal Crônica..... | 14 |
| Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos..... | 37 |
| Figura 3 – Fluxograma do processo de seleção dos pacientes | 61 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Critério de avaliação da qualidade dos estudos transversais e caso-controle de acordo com a escala de Newcastle-Otawa..... | 38 |
| Tabela 2 – Critério de avaliação da qualidade dos estudos coortes de acordo com a escala de Newcastle-Otawa | 40 |
| Tabela 3 – Características dos estudos incluídos..... | 42 |
| Tabela 4 – Resultados resumidos da relação entre o estado periodontal e os achados clínicos do transplante renal nos estudos incluídos..... | 44 |
| Tabela 5 – Caracterização geral da amostra de pacientes transplantados renais incluídos no estudo..... | 62 |
| Tabela 6 – Análise dos parâmetros periodontais e séricos antes e após o tratamento periodontal..... | 63 |
| Tabela 7 – Análise de correlação de Spearman entre marcadores periodontais e séricos..... | 64 |
| Tabela 8 - Análise de correlação entre as mudanças (Δ = após – antes do tratamento) dos parâmetros periodontais e mudanças dos marcadores séricos entre a amostra de pacientes transplantados analisada..... | 65 |

RESUMO

O processo inflamatório pode estar associado com o insucesso de transplante de órgãos. A periodontite crônica também se caracteriza como um processo inflamatório com possíveis repercussões sistêmicas, embora seja desconhecido se desempenha um papel causal ou de comorbidade. O primeiro capítulo trata-se de uma revisão sistemática cujo objetivo foi identificar os achados clínicos associados à condição periodontal em transplantados renais. A revisão sistemática incluiu estudos transversais, caso controle e coorte publicados até agosto de 2018 no PubMed/Medline, Scopus, Science Direct and CENTRAL. A pesquisa usou os seguintes descritores: "kidney transplantation", "chronic renal failure", "periodontal diseases", "periodontitis", "chronic periodontitis", "gingival hyperplasia", e "gingivitis". Os desfechos compreenderam as variáveis clínicas do transplante. Dois revisores independentes extraíram os dados e avaliaram a qualidade dos estudos usando a escala Newcastle-Ottawa. A busca eletrônica revelou 1.063 estudos potencialmente relevantes. Foram selecionados 114 artigos para leitura do texto completo. Após a leitura completa, 108 estudos foram excluídos, então, seis estudos atenderam aos critérios de elegibilidade da revisão: um caso-controle, três transversais e duas coortes. Todos os estudos mostraram baixo risco de viés conforme a escala de Newcastle-Ottawa. Os achados sugerem que o estado periodontal pode estar associado à maior massa ventricular esquerda, maior espessura da carótida e maior taxa de mortalidade em 60 meses. Uma possível hipótese que relaciona a presença de doença periodontal à hipertrofia ventricular esquerda é à influencia dos mediadores inflamatórios no musculo cardíaco. Com as devidas restrições, é possível concluir que há uma relação entre o estado periodontal e a piora da função do enxerto renal ou a piora da saúde sistêmica em receptores de transplante renal, embora não haja uma hipótese conclusiva de causalidade. O Segundo capítulo trata-se de um ensaio clínico não randomizado realizado com pacientes transplantados renais atendidos no Hospital Universitário Presidente Dutra, que objetivou identificar os achados clínicos associados ao tratamento periodontal. A avaliação periodontal foi realizada pelo menos 6 meses após o transplante. Foi realizado o exame periodontal da boca toda com exceção dos terceiros molares, para os parâmetros: índice de placa, índice de sangramento gengival (ISG); nível de inserção clínica (NIC), profundidade da sondagem e recessão gengival em seis sítios. O tratamento periodontal de manutenção não cirúrgico (raspagem e alisamento radicular) seguido de polimento dental, foi realizado em sessão única com curetas periodontais) e aparelho ultrassom. Para a análise estatística o teste Wilcoxon e o coeficiente de correlação de Spearman

foram utilizados para comparar os parâmetros antes e após o tratamento periodontal. A redução nos parâmetros periodontais não foi estatisticamente significativa, no entanto, alterações significativas foram encontradas na taxa de creatinina sérica ($p=0,044$) no tempo 1 e a análise de correlação revelou que quando há uma redução no ISG após o tratamento há uma redução na concentração de creatinina sérica ($R_s=0,39$; $P=0,049$) e redução na contagem de células leucocitárias ($R_s=0,44$; $P=0,013$). Dos pacientes avaliados 52,27% possuíam periodontite moderada segundo o critério definido pela Academia Americana de Periodontia em 1999. Os achados sugerem que o tratamento periodontal não cirúrgico pode estar associado à diminuição do nível de creatinina, alteração na contagem de leucócitos e no nível de ácido úrico.

Palavras-chave: Revisão; Doenças Periodontais; Desbridamento Periodontal; Transplante Renal; Insuficiência Renal Crônica.

ABSTRACT

The inflammatory process may be associated with the failure of organ transplantation. Chronic periodontitis is also characterised as an inflammatory process with possible systemic repercussions, although a causal or co-morbid role is unknown. The first chapter deals with a systematic review whose objective was to identify the clinical findings associated with the periodontal condition in renal transplant patients. The systematic review included cross-sectional, case-control and cohort studies published up until August 2018 in PubMed/Medline, Scopus, Science Direct and CENTRAL. The research used the following descriptors: "kidney transplantation", "chronic renal failure", "periodontal diseases", "periodontitis", "chronic periodontitis", "gingival hyperplasia" and "gingivitis". The outcomes comprised the clinical variables of transplantation. Two independent reviewers extracted the data and assessed the quality of the studies using the Newcastle-Ottawa scale. The electronic search revealed 1,063 potentially relevant studies. We selected 114 articles for the reading of the full text (complete reading). After complete reading, 108 studies were excluded, six studies met the eligibility criteria of the review: one case-control, three transverse and two cohorts. All the studies showed a low risk of bias according to the Newcastle-Ottawa scale. The findings suggest that the periodontal status may be associated with a greater left ventricular mass, a greater carotid thickness and a higher mortality rate in 60 months later. One possible hypothesis that establishes a relationship between the presence of periodontal disease to left ventricular hypertrophy is the influence of inflammatory mediators on the cardiac muscle. With due restrictions, it is possible to conclude that there is a relationship between the periodontal status and the worsening renal graft function or worsening of systemic health in renal transplant recipients, although there is no conclusive hypothesis of causality. The second chapter deals with a non-randomised clinical trial performed with renal transplant patients who attended the Presidente Dutra University Hospital; this trial aimed to identify the clinical findings associated with periodontal treatment. A periodontal assessment was performed at least 6 months after transplantation. A periodontal examination of the whole mouth with the exception of the third molars was performed for the parameters: plaque index, gingival bleeding index (ISG), clinical insertion level (NIC), probing depth and gingival recession at six sites. The periodontal treatment of the non-surgical maintenance (scaling and root planning) followed by dental polishing was performed in a single session with periodontal curettes and ultrasound. For the statistical analysis, the Wilcoxon test and Spearman's correlation coefficient were used to compare the parameters before and after

the periodontal treatment. The reduction in the periodontal parameters was not statistically significant; however, significant changes were found in the serum creatinine ratio ($p = 0.044$) at time 1, the correlation analysis revealed that when there was a reduction in ISG after treatment there was a reduction in serum creatinine concentration ($R_s = 0.39$, $P = 0.049$) and a reduction in the leukocyte cell count ($R_s = 0.44$, $P = 0.013$). Of the patients evaluated, 52.27% had moderate periodontitis according to the criteria defined by the American Academy of Periodontology in 1999. The findings suggest that non-surgical periodontal treatment may be associated with a decreased creatinine level, an altered leukocyte count and uric acid.

Keywords: Review; Periodontal Diseases; Periodontal Debridement; Kidney Transplantation; Renal Insufficiency, Chronic.

Sumário

| | |
|---|----|
| LISTA DE SIGLAS | 6 |
| RESUMO | 9 |
| ABSTRACT..... | 11 |
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. CAPÍTULO I..... | 20 |
| Abstract..... | 21 |
| INTRODUCTION..... | 21 |
| MATERIALS AND METHODS | 23 |
| RESULTS | 25 |
| DISCUSSION..... | 28 |
| REFERENCES | 32 |
| 3. CAPITULO II | 46 |
| RESUMO | 47 |
| ABSTRACT | 48 |
| INTRODUÇÃO | 49 |
| METODOLOGIA | 50 |
| RESULTADOS | 52 |
| DISCUSSÃO | 53 |
| REFERÊNCIAS..... | 57 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 66 |
| REFERÊNCIAS..... | 67 |
| APÊNDICE I: FICHA CLÍNICA | 69 |
| APÊNDICE II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 73 |
| APÊNDICE III: Cover Letter capítulo I | 75 |
| ANEXO I: Carta de Aprovação do Comitê de Ética | 76 |
| ANEXO II: Normas para submissão na revista Oral disease..... | 80 |

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial (FERGUSON et al., 2015; Hill et al., 2016). Estágios iniciais da DRC podem ser diagnosticados por meio de exames laboratoriais, tais como avaliação da taxa de creatinina no sangue, e o tratamento nessa fase pode retardar a progressão da insuficiência renal. Crescentes evidências indicam que os resultados adversos, tais como, doença cardiovascular ou morte prematura, podem ser impedidos ou retardados, com o diagnóstico precoce da doença renal crônica (KDIGO, 2013; ROMAGNANI et al., 2017).

A DRC é definida como anormalidades da estrutura ou função renal, presentes por período igual ou maior que 3 meses, com implicações para a saúde. Todos os indivíduos com taxa de filtração glomerular $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ por período ≥ 3 meses são classificados como doentes renais crônicos, independente da presença ou ausência de dano renal. Essa doença também é classificada com base na causa, na categoria da taxa de filtração glomerular e na categoria albuminúrica. Entre os pacientes com doença renal crônica, os estágios da doença devem ser atribuídos com base no nível de função renal, independentemente do diagnóstico (figura 1) (KDIGO, 2013; WEBSTER et al., 2017).

| | | | | Categoria de albuminúria | | |
|------------|-----|-------------------------|-----------|--|---|--|
| | | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | | Normal / levemente aumentado | Moderada- mente aumentado | Severa- mente aumentado |
| | | | | $<30\text{mg}/\text{g}$ $<3\text{mg}/\text{mmol}$ | $30\text{-}300\text{mg}/\text{g}$ $3\text{-}30$ mg/mmol | $>300\text{mg}/\text{g}$ $>30\text{mg}/\text{mmol}$ |
| TFG | G1 | Normal ou Alto | ≥ 90 | | | |
| | G2 | Levemente diminuída | 60-89 | | | |
| | G3a | Leve a moderada queda | 45-59 | | | |
| | G3b | Moderada a severa queda | 30-44 | | | |
| | G4 | Severamente diminuída | 15-29 | | | |
| | G5 | Falha renal | <15 | | | |

Fonte: KDIGO 2013. Verde (baixo risco, se não houver outros marcadores de doença renal); Amarelo (risco moderadamente aumentado); Laranja (risco alto); Vermelho (risco muito alto).

Figura 1: Prognóstico da doença renal crônica segundo taxa de filtração glomerular (TFG) e categoria de Albuminúria: KDIGO 2013.

Algumas complicações são associadas à perda da função renal tais como: anemia e alterações no metabolismo ósseo, incluindo anormalidades nos níveis de cálcio, fosfato, paratormônio e atividade da fosfatase alcalina. A acidose também pode estar presente sendo necessário tratamento suplementar com bicarbonato por via oral (KDIGO, 2013). Essas complicações muitas vezes são associadas a co-morbidades de vários órgãos (AHMED, 2014). Dentre as alterações endócrinas da DRC destaca-se deficiência na síntese de calcitriol, elevados níveis plasmáticos de fósforo (P), aumento na síntese de paratormônio (BOVER *et al.*, 2015). Portanto a aferição rotineira destes componentes séricos é necessária para otimizar as intervenções clínicas e observar possíveis desfechos adversos (WEBSTER *et al.*, 2017).

Entre as diferentes modalidades terapêuticas para o estágio terminal da Doença Renal Crônica (DRC), a hemodiálise é a mais utilizada (LIMA; GUALDA, 2000; WEBSTER *et al.*, 2017). Esta modalidade de terapia renal substitutiva (TRS) depura toxinas do sangue, elimina o excesso de sal e de líquidos, controla a pressão arterial e ajuda o organismo a manter o equilíbrio de eletrólitos como o sódio, o potássio e cloretos (FIEBIGER; MITTERTBAUER; OBERBAUER, 2004; KDIGO, 2013). Em média, são realizadas três sessões por semana, com duração de 3 a 4 horas.

Outra possibilidade de substituir as funções renais é através da cirurgia de transplante renal. Essa modalidade revolucionou o tratamento da DRC, por melhorar a expectativa e qualidade de vida dos pacientes (FIEBIGER; MITTERTBAUER; OBERBAUER, 2004; TONELLI *et al.*, 2011; FERGUSON *et al.*, 2015). Os doadores podem ser vivos ou falecidos. Os receptores do novo órgão (exceto quando doador e o receptor são gêmeos univitelinos) serão submetidos a uma terapia imunossupressora ao longo da vida, para impedir o processo de rejeição (JAGASIA *et al.*, 2015).

A prevalência de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) vem aumentando progressivamente em todo o mundo, inclusive no Brasil (SESSO *et al.*, 2008; National Institutes of Health, 2009; SESSO *et al.*, 2010). Em 2000, haviam 42.695 pacientes em programa dialítico. Já em 2013, segundo dados estimados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, 100.397

pacientes eram portadores de DRC terminal em programa de diálise. Destes, 90,8% estavam em hemodiálise (SBN, 2014).

Apesar do número de casos novos ser de aproximadamente 40.000 pacientes ao ano e existência de um aumento gradativo de pacientes em TRS (126.000 pacientes em 2017) e realizando transplante renal (cerca de 5900/ano), o número de clínicas que ofertam o tratamento hemodialítico aumenta numa velocidade inferior. O número de vagas por clínica dobrou na última década e, mesmo assim, existem filas de pacientes aguardando vaga para tratamento nos hospitais públicos e privados (SBN, 2018).

O transplante renal é o tratamento de escolha para o estágio 5 da DRC. O risco de morte para os transplantados é menos da metade do risco para os pacientes em diálise (WOLFE *et al.*, 1999; TONELLI *et al.*, 2011). Qualquer diferença na sobrevida do paciente atribuída a diferentes regimes de medicamentos imunossupressores é substancialmente menor do que a diferença de sobrevida entre diálise e transplante (KDIGO, 2009).

Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) o número de indivíduos ativos em fila de espera para transplante renal era 21.264 em dezembro de 2016, e 21.059 em dezembro de 2017. O Maranhão apresentava 165 indivíduos esperando por um transplante renal em dezembro de 2016 e 112 em dezembro de 2017. Nos últimos 10 anos houve crescimento progressivo no número de transplantes renais realizados no Brasil, com 3.462 em 2007 e 5.929 em 2017 (ABTO, 2016; ABTO, 2017).

O serviço de transplante renal foi iniciado em São Luís no ano de 2000, totalizando mais de 600 transplantes. No ano de 2015 foram realizados sessenta e um transplantes, sendo seis com doadores vivos; em 2016, trinta e três transplantes, seis doadores vivos e 2017, quarenta e sete transplantes, onze doadores vivos. No primeiro ano do transplante esses pacientes são avaliados a cada 30 dias. No segundo ano a cada 60 dias e no terceiro ano a cada 90 dias (Protocolo utilizado pela Unidade de Transplante Renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão).

Os fatores de risco para rejeição aguda incluem número de antígenos leucocitários humanos incompatíveis (HLA), idade do receptor mais jovem, doadores com idade mais avançada, etnia afro-americana, incompatibilidade do grupo sanguíneo, início tardio da função do enxerto, tempo de isquemia fria superior a 24 horas (KDIGO, 2009).

O medicamento imunossupressor de manutenção é um tratamento de longo prazo para prevenir a rejeição aguda e a deterioração da função do enxerto. O tratamento é iniciado antes

ou no momento do transplante, e o fármaco inicial pode ou não ser usada com terapia de indução. Os agentes são usados em combinação para obter uma imunossupressão suficiente e minimizar a toxicidade. O risco de rejeição aguda é maior nos 3 primeiros meses após o transplante, sendo necessário doses mais altas de imunossupressor. As recomendações para medicamentos imunossupressores são complexas, porque combinações de múltiplas classes de drogas são usadas e as escolhas entre diferentes regimes são determinadas pelas compensações entre benefícios e danos. Normalmente, um maior grau de imunossupressão pode reduzir o risco de rejeição, mas também pode aumentar o risco de infecção e câncer (KDIGO, 2009).

Os agentes antiproliferativos utilizados são azatioprina ou micofenolato (MMF – micofenolato mofetil ou micofenolato de sódio de revestimento entérico – MPS). Os corticosteroides têm sido tradicionalmente a base da imunossupressão, no entanto, devido aos efeitos adversos existem tentativas de esquemas de imunossupressão que não incluam corticosteroides. Comparado com placebo e azatioprina, o micofenolato reduz o risco de rejeição aguda. Há evidências de que o micofenolato melhora a sobrevivência em longo prazo em comparação com a azatioprina. O tacrolimo em baixas doses minimiza o risco de desenvolvimento de diabetes logo após o transplante (KDIGO, 2009).

A condição de saúde bucal entre receptores de transplante renal (RTR) que receberam tacrolimo (TAC) ou everolimo (EVR) como terapia imunossupressora pode ser diferente, como demonstrado por estudo transversal realizado por Pereira-Lopes et al. (2013) com trinta e seis transplantados que usavam TAC e vinte e dois transplantados que usavam EVR. Eles observaram que transplantados que recebiam EVR apresentaram menor índice de placa visível e valores mais baixos para sangramento na sondagem quando comparado com transplantados recebendo TAC.

O processo inflamatório segundo Shaqman et al. (2010) pode estar associado com o insucesso de transplantes de órgãos. A Periodontite crônica está ligada à inflamação sistêmica, embora seja desconhecido se desempenha um papel causal ou de comorbidade. Shaqman et al. (2010) ratificaram a hipótese de que os pacientes transplantados têm uma maior prevalência de periodontite avançada, acompanhados por níveis mais elevados de interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (CRP) no soro, comparado a sujeitos saudáveis sistemicamente. Os níveis séricos de IL-6 e CRP foram maiores nos pacientes transplantados em comparação com indivíduos controle e em indivíduos com periodontite avançada em comparação com indivíduos

sem periodontite, mas a análise multivariada mostrou que a periodontite avançada foi um preditor da IL-6 apenas no grupo controle (SHAQMAN *et al.*, 2010).

Em estudo realizado por Blach *et al.* (2009) com 116 pacientes transplantados renais com objetivo de analisar se a periodontite crônica influencia no nível de fator de necrose tumoral (TNF) no soro, na concentração de interleucina (IL) -6, e na sensibilidade da proteína C-reativa (hs-CRP) e ou sobrevida do enxerto concluiu que, periodontite avançada está associada ao aumento na concentração de hs-CRP no soro de pacientes após transplante de rim e parece aumentar o risco de óbito.

No estudo de Kantarci *et al.* (1999) foi realizado o tratamento periodontal de 15 transplantados renais que possuíam hiperplasia associada ao uso de ciclosporina e comparado com um grupo controle de 16 pacientes que receberam apenas instrução de higiene bucal. Após 8 semanas a análise da condição bucal revelou melhora no índice de placa, índice gengival, índice de cálculo, profundidade de sondagem periodontal e hiperplasia gengival no grupo que recebeu raspagem supra e subgengival, polimento dental mostrando que o tratamento foi eficaz para eliminar a necessidade de tratamento cirúrgico em 47% dos transplantados com hiperplasia gengival.

No tratamento periodontal de 30 transplantados com hiperplasia induzida por ciclosporina Aimetti *et al.* (2005) mostraram melhora no índice de placa, índice de sangramento, profundidade de sondagem e grau de hiperplasia gengival. No início do estudo 22 pacientes tinham hiperplasia gengival em mais de 30% dos sítios, todos os pacientes tiveram diminuição no número de sítios afetados. Esses pacientes foram acompanhados por 12 meses em intervalos de dois meses recebendo instruções detalhadas e motivação intensa para medidas de higiene bucal domiciliar e uma terapia de manutenção bimensal (AIMETTI *et al.*, 2005).

Pejcic *et al.* (2014) analisaram vinte e cinco pacientes transplantados renais que recebiam terapia imunossupressora com ciclosporina dividindo-os em dois grupos. Ambos os grupos foram examinados em 3, 6 e 12 meses quanto ao índice de placa, índice gengival e hiperplasia gengival, sendo que 15 pacientes receberam tratamento periodontal (grupo 1) obtendo reduções significativas nos índices periodontais. Uma associação foi observada entre a má higiene bucal e o grau de hiperplasia gengival.

São poucos os estudos que têm como objetivo realizar o tratamento periodontal no transplantado renal. E dentre os estudos que o realizam não há avaliação das repercussões que ele ocasiona na função renal (KANTARCI *et al.*, 1999; AIMETTI *et al.*, 2005; PEJCIC *et al.*,

2014). Embasados nesse fato, a presente tese se subdivide em dois capítulos sendo o primeiro uma revisão sistemática sobre a relação entre a condição bucal e a condição sistêmica do transplantado renal e o segundo um ensaio clínico não randomizado que avaliou o efeito do tratamento periodontal de manutenção não cirúrgico sobre os parâmetros laboratoriais de pacientes transplantados renais.

2. CAPÍTULO I

Article type: Review Article

Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review

Running title: Periodontal status and transplantation outcomes

Danila L Nunes-dos-Santos¹, Samira V Gomes¹, Vandilson P Rodrigues^{1,2}, Antonio L A Pereira^{1,3}

¹Dentistry Graduate Program, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

²Department of Morphology, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

³Department of Dentistry II, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

Correspondence

Danila L. Nunes-dos-Santos, Dentistry Graduate Program, Avenida dos Portugueses, 1966, Bacanga, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brazil, Tel. +55 98 998121266, E-mail: danila.lorena@yahoo.com.br

Keywords: Review; Periodontal diseases; Kidney transplantation; Chronic renal failure.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/odi.13040
This article is protected by copyright. All rights reserved.

Abstract

Objective: The aim of this systematic review was to identify clinical outcomes following kidney transplantation associated with periodontal status.

Material and Methods: A systematic review was conducted and included cross-sectional, case control or cohort studies published until August 2018 from PubMed/Medline, Scopus, Science Direct and CENTRAL. The research was carried out using the following descriptors: "kidney transplantation", "chronic renal failure", "periodontal diseases", "periodontitis", "chronic periodontitis", "gingival hyperplasia", and "gingivitis". The outcomes comprised the clinical transplantation variables. Two independent reviewers extracted the data and assessed the quality of the studies using Newcastle-Ottawa scale.

Results: The electronic search revealed 1063 potentially relevant studies. We selected 114 articles for reading the full text. Therefore, six studies met the inclusion criteria; one case-control, three cross-sectional and two cohort. All studies showed low risk of bias. The findings suggest that the periodontal status may be associated with the largest left ventricular mass, greater carotid thickness and a higher mortality rate within 60 months.

Conclusion: With the appropriate restrictions, it is possible to conclude an relationship, although there is no conclusive hypothesis of causality, between periodontal status and worsening of graft function or worsening of the systemic health in kidney transplant recipients.

INTRODUCTION

Periodontal diseases refer to inflammatory disorders resulting from the interaction of heterogeneous etiological factors, including the formation of a subgingival biofilm complex composed of pathogenic microbiota, social and behavioral modulations and genetic characteristics of the host (Hernandez et al., 2011), which trigger inflammatory and adaptive innate immune responses; resulting in destruction of the tissues surrounding and supporting the teeth, and eventually bone tissue, causing tooth loss (Løe, Theilade & Jensen, 1965; Silva et al., 2015).

Periodontopathogenic bacteria can cause destruction of the supportive periodontal tissues both directly through the action of its components, particularly lipopolysaccharide present in the cell wall of gram-negative bacteria as well as some secreted enzymes and toxins, and

indirectly by stimulating host cells to secrete inflammatory mediators that guide and regulate such destructive activity (Lins et al., 2007).

Several studies have shown an association between periodontal disease and systemic diseases such as diabetes mellitus (Preshaw et al., 2012), cardiovascular disease (Hada, Garg, Ramteke & Ratre, 2015), rheumatoid arthritis (Montgomery et al., 2015), respiratory disease (Sharma & Shamsuddin, 2011; Si et al., 2012), obesity (Gorman et al., 2012) and chronic kidney disease (Bastos et al., 2011; Chen et al., 2011; Grubbs et al., 2011; Ioannidou & Swede, 2011; Brito et al., 2012).

Chronic Kidney patients, in the fifth stage, will require Kidney replacement therapy. Kidney transplantation has revolutionized the treatment of chronic kidney disease (CKD) by improving patient life expectancy and quality of life (Fiebiger, Mitterbauer & Oberbauer, 2004; Mrduljas-Dujic, 2016; Klaric, 2016). In Brazil, there was a 5.8% increase in kidney transplantations during the period from January to June 2017, totaling 2,918 transplanted organs, 581 from living donors and 2,337 from deceased. In the last decade, 51,773 transplants were performed. Currently, 21 states and 122 centers are registered to perform transplants, with the state of São Paulo having performed the largest number of transplants from January to June 2017 with 1059. In the state of Maranhão, 26 were performed in the same period (ABTO, 2017).

Recipients of the new organ (except when the donor and the recipient are identical twins) will undergo immunosuppressive therapy throughout life to prevent the rejection process. Immunosuppressive drugs like cyclosporine may be associated with oral changes, such as gingival hyperplasia (Levarda-Hudolin, Hudolin, Basic-Jukic & Kasteland, 2016; Schmalz et al., 2016) and opportunistic infections, such as candidiasis and herpes (Levarda-Hudolin et al., 2016; Rosa-Garcia, Mondragón-Padilla, Irigoyen-Camacho & Bustamante-Ramírez, 2005). Other oral changes are also found in these patients, such as periodontal disease (Schmalz et al., 2016) or salivary changes (Bots et al., 2007).

We have verified that few studies in the literature have evaluated the possible harm that these alterations in the periodontal tissues can cause to the Kidney transplant (Boratynska, Radwan-Oczko, Falkiewicz, Klinger & Szyber, 2003; Franek et al., 2005; Genctoy et al., 2007; Blach et al., 2009; Ioannidou, Shaqman, Burleson & Dongari-Bagtzoglou, 2010; Zwiech & Bruzda-Zwiech, 2013). Given such evidence, the objective of the present systematic review was to investigate the relationship between periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients.

MATERIALS AND METHODS

Study design

The present systematic review was conducted following the guidelines of the Joanna Briggs Institute (The Joanna Briggs Institute, 2014) and PRISMA (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman & PRISMA Group, 2009).

Review question

Does periodontal status in kidney transplant recipients have any relationship with systemic condition and/or function of the graft?

Inclusion and exclusion criteria

Cross-sectional, case-control and cohort studies that assessed the relation between periodontal status (periodontitis, gingivitis or gingival hyperplasia) and at least one clinical outcome (e.g. graft survival, serum creatinine levels, serum C-reactive protein levels) in kidney transplant recipients aged 18 years or older were eligible for inclusion. There was no language or sample size restriction. Intervention studies, reviews, descriptions, reports and case studies were excluded.

Research strategy

Electronic research was conducted by pairs considering all articles published until August 2018, with no restriction regarding the year of publication, from PubMed/Medline; Scopus, Science Direct and CENTRAL. Initially, the study was conducted in PubMed/Medline using the following descriptors: "kidney transplantation", "chronic renal failure", "periodontal diseases", "periodontitis", "chronic periodontitis", "gingival hyperplasia", and "gingivitis". Descriptors were searched in English and Spanish.

After deletion of duplicate articles, titles and abstracts were read and identified as possibly relevant articles. In addition to the electronic search, the reference list of the included articles was analyzed. After the initial search, the articles were read through. These steps were carried out by two reviewers (DLNS and SVG) and in case of disagreement a third reviewer (VPR) was consulted and the decision was made by consensus.

Extraction and analysis of data

Data were extracted independently by two reviewers (DLNS and SVG) using the Joanna Briggs Institute protocol (The Joanna Briggs Institute, 2014), obtaining the following information: author, year of publication, place of study, design of the study (cross-sectional, case-control or cohort), sample, inclusion and/or exclusion criteria, diagnosis of periodontal status, clinical outcomes, and main findings.

To facilitate a comparison of the results from different studies, a summary table of results was used to identify the clinical transplantation outcomes and periodontal status groups. Narrative summaries were used to describe results and findings.

Outcomes

The clinical outcomes of interest were related to kidney transplantation follow-up included graft function, acute rejection episodes, graft and patient survival. The following secondary outcomes will also be considered: cardiovascular parameters (e.g., left ventricular mass, carotid thickness) and serum biomarkers levels (e.g., creatinine, c-reactive protein, tumor, necrosis factor- α).

Evaluation of study quality

A modified version of the Newcastle-Ottawa scale for case-control studies was used to assess the quality of cross-sectional and case-control studies (Table 1). The quality of the cohort study was assessed by the Newcastle-Ottawa scale specific for this type of study (Wells et al., 2011) (Table 2).

The quality of the studies was classified on a scale of 0, high risk for bias, to 10, low risk for bias, in cross-sectional and case-control studies; and, 0 high risk of bias, to 9, low risk of bias, for cohort studies. Studies that presented an above-average score, ≥ 5 , were considered as low risk for bias. The criteria considered were: adequate definition of cases, selection of controls, definition of controls, comparability of cases and controls based on study design, verification of exposure, method of exposure for cases and controls and risk of non-exposure. For cross-sectional and case-control studies, each item could have one point, except for the comparability item that could score double. The non-response rate could only grant one point for cross-sectional and case-control studies.

Case-control studies were considered as one point if the rate of non-responders was equal for cases and controls. Cross-sectional studies were scored one point for whether the non-

response rate was described. For cohort studies, each item on the scale could be assigned a point. Only item comparability could be awarded with two points for a maximum of two reliability factors adjusted in the analysis. Disagreements between the reviewers regarding quality assessment were resolved by consensus or advice from a third party critic.

RESULTS

Search and selection results

The electronic search revealed 1063 potentially relevant studies, 376 from PubMed/Medline, 149 from Science Direct, 43 from Central and 495 from Scopus. After exclusion of 532 duplicates, 531 titles and/or abstracts were read. We selected 114 articles for reading of the full text. Therefore, after the complete reading, 108 studies were excluded; therefore, six studies met the eligibility criteria of the review: one case-control, three cross-sectional and two cohort studies (Figure 1).

General characteristics of the studies

Detailed information on population characteristics, sample size, buccal condition, systemic condition and study design are summarized in Table 3. The studies analyzed age groups between 22 and 71 years. Post-transplant times ranged from six to 137 months. The oral conditions evaluated were caries, periodontal disease, need for treatment and oral hygiene. The systemic conditions evaluated were related to acute or chronic rejection of the graft and aggravation of the disease leading to death, for example the presence of inflammatory mediators, carotid thickness or left ventricular mass. The sample sizes ranged from 58 to 117 participants.

Criteria for diagnosis of periodontal status

Several diagnostic criteria for periodontal status were used (Table 3). Two studies evaluated gingival hyperplasia (Boratynska et al., 2003; Zwiach & Bruzda-Zwiach, 2013). The gingival index of Løe and Silness was used in one study (Genctoy et al., 2007). Two studies used the CPITN, Community Periodontal Index of Treatment Needs (Franek et al., 2005; Blach et al., 2009, Zwiach & Bruzda-Zwiach, 2013). The index of oral hygiene were also used (Zwiach & Bruzda-Zwiach, 2013).

Finally, the study by Ioannidou et al. (2010) performed periodontal examination of the entire mouth at six sites, verifying the following parameters: plaque score, bleeding probing, depth of probing, clinical insertion level and excessive gingival growth (Pernu, Pernu, Huttunen, Nieminen & Knuuttila, 1992). In this study, chronic periodontitis was determined from three different definitions: the first definition (DEF1) was the definition of the Centers for Disease Control and Prevention/American Academy of Periodontology (CDC/AAP) for moderate periodontitis. Appropriately, chronic periodontitis was defined as two or more interproximal sites with CAL, clinical attachment loss ≥ 4 mm (not in the same tooth) or two or more interproximal sites with PPD ≥ 5 mm (not in the same tooth). The second definition of chronic periodontitis (DEF2) was PPD ≥ 5 mm or CAL ≥ 4 mm in at least six proximal sites. The third definition of chronic periodontitis (DEF3) was PPD, periodontal probing depth ≥ 5 mm or CAL ≥ 4 mm in at least two proximal sites in each quadrant.

Clinical kidney transplantation outcomes

Several laboratory tests were used to evaluate the possible presence of inflammation or changes in the systemic condition that could be associated with loss or worsening of graft function, among them: serum lipoproteins, fibrinogen, homocysteine, parathyroid hormone and serum levels of cyclosporine, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low (LDL-C) cholesterol (Genctoy et al., 2007). Three studies evaluated the concentration of C-reactive protein (Franek et al., 2005; Genctoy et al., 2007; Blach et al., 2009). Serum concentrations of TNF- α , tumor necrosis factor, IL-6, interleukin-6 and hemoglobin were also analyzed (Blach et al., 2009).

Other factors indicating graft rejection were evaluated. Two studies evaluated human leukocyte antigen (HLA) incompatibility index (Boratynska et al., 2003; Ioannidou et al., 2010) and one study evaluated the panel reactive antibody (PRA) index (Ioannidou et al., 2010). Signals revealing chronic nephropathy were also evaluated, such as thickening of the artery wall, interstitial fibrosis, tubular atrophy, mononuclear cell infiltration, microcalcifications or vascular hyalinosis (Boratynska et al., 2003). One study was carried out from a biopsy (Ioannidou et al., 2010) and four studies evaluated serum creatinine concentrations (Franek et al., 2005; Ioannidou et al., 2010; Zwiech et al., 2013). The number of hospitalizations was also evaluated (Zwiech et al., 2013).

With regard to worsening of the disease, which could lead to death, a study evaluated left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) through echocardiography in order to verify whether periodontal disease could be associated with a systemic inflammatory reaction and contribute to left ventricular hypertrophy (Franek et al., 2005). However, the study by Genctoy (2007) investigated the relationship between gingival health status, inflammation and atherosclerosis using ultrasound to verify the thickness of common carotid arteries.

Evaluation of study quality

The quality evaluation criteria for case-control and cross-sectional studies are indicated in Table 1. Table 2 presents the criteria for the cohort study. All studies had low risk for bias (score above five). One cross-sectional study had the lowest score, scoring six points out of 10 (Franek et al., 2005). The main sources of error in these studies were lack of history in relation to the disease, no description of the non-response rate, non-blind interview (Franek et al., 2005).

Two studies reached a score of seven, with the cross-sectional one being analyzed in 10 points (Genctoy et al., 2007) and the cohort in nine (Ioannidou et al., 2010). The studies with the highest scores were the case-control study of Blach et al (2009), reaching eight points of 10, cohort study reaching eight points of nine (Boratynska et al., 2003), and that of Ioannidou et al (2010), who made nine out of 10.

Synthesis of data

Table 4 summarizes the results of included studies. The study by Ioannidou et al (2010) showed that kidney transplant recipients with CP (DEF 2) had a statistically significant higher frequency of glomerular filtration rate deterioration (67%) than patients without CP (30%). A strong positive correlation ($R = 0.82$, $P < 0.01$) between CPITN score and acute rejection episodes < 1 year after kidney transplantation was reported by Zwiech & Bruzda - Zwiech (2013). The study by Boratynka et al (2003) found gingival hyperplasia to be associated with both lower graft survival and 10 - year patient survival.

The studies of Franek et al. (2005) and Blach et al. (2009) associated periodontal disease, gingivitis and severe periodontitis, respectively, with the largest left ventricular mass. The study by Genctoy et al. (2007) showed that carotid intima-media thickness was statistically significant higher in kidney transplant recipients with severe gingivitis ($P=0.01$).

Serum protein level was statistically higher in patients with advanced periodontitis (Franek et al., 2005; Blach et al., 2009). Serum tumor necrosis factor and interleukin 6 levels were higher in advanced periodontitis patients (Blach et al., 2009). In addition, CPITN shows

significant positive correlations with proteinuria changeability indices and number of hospitalizations (Zwiech & Bruzda-Zwiech, 2013).

The meta-analysis was impossible due to considerable heterogeneity in study design, differences in periodontal status criteria and in clinical outcomes.

DISCUSSION

In this study, we evaluated the association between periodontal status and clinical kidney transplantation outcomes. Some studies show that periodontal disease may be associated with increased left ventricular mass (Franek et al., 2005) and increased carotid intima-media thickness (Genctoy et al., 2007), these findings are important because cardiovascular outcomes are the main cause of death in kidney transplant recipients. In the study by Genctoy et al. (2007), although, there was no association between gingival inflammation and systemic inflammatory markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen), there was a statistically significant association between age, mean dialysis time prior to transplantation, carotid thickness and severe gingivitis.

Chronic diseases, such as chronic periodontitis, and the concomitant systemic inflammatory reaction in patients after Kidney transplantation may be associated with left ventricular hypertrophy. Left ventricular hypertrophy (LVH), as a risk factor for sudden cardiac death, may contribute to high mortality related to thrombotic, ischemic or arrhythmic events (Franek et al., 2005). These authors suggest that the reduction of periodontal inflammation may result in decreased LVH and, consequently, decreased cardiovascular mortality.

The factors that correlate the periodontal inflammatory process and LVH remain obscure. However, there are some pathological factors possibly involved. One hypothesis related to hypertension is that chronic periodontal inflammation can lead to atherosclerosis, which causes an increase in both arterial stiffness and vascular resistance. Increased blood pressure may result from these processes (Beck et al., 2001). However, in the study by Franek and others (Franek et al., 2005) no significant differences were found between blood pressure values in the two subgroups examined. In addition, no correlation was found between blood pressure and left ventricular hyperplasia rate. These facts suggest that the differences between the values of hypertrophy in both groups did not depend on changes in blood pressure.

A second explanation may link periodontal disease to LVH by the influence that systemic inflammatory mediators may exert on heart muscle. It has been shown that proinflammatory

cytokines, such as tumor necrosis factor and interleukin-6, can cause LVH by activation of intracellular signaling, which leads to myocyte hypertrophy (Mann, 2002; Kanda & Takahashi 2004). In the study by Franek et al (2005), the CPITN score and the concentration of Hs-CRP (hypersensitive C-reactive protein), which is accepted as an inflammatory marker, could explain the outcome of the study, since patients who possessed extraoral inflammation were carefully excluded from the study, supporting the hypothesis that chronic periodontitis may cause a systemic inflammatory reaction.

In addition, in the study by Blach et al (2009) advanced chronic periodontitis was an important cause of inflammation in the kidneys of transplant recipients and was a risk factor for higher mortality, within a follow-up of five years. However, the authors emphasize that careful selection of the transplanted patients is necessary, since they must have a stable graft function, without signs and symptoms of open or hidden infection at the time of examination.

Schillaci et al (2000), Yeh (2005) and Blach et al (2009) assumed that severe chronic periodontitis, along with other inflammatory factors, increases the concentration of C-reactive protein, which is an important risk factor for cardiovascular mortality in Kidney transplant recipients. Therefore, a careful examination of the periodontal state as well as adequate periodontal treatment is important. Blach et al (2009) also highlight the importance of prospective studies to confirm this hypothesis. An important finding in this study was the elevated serum concentration of IL-6 in transplanted individuals even without chronic periodontitis, which may partially be a consequence of the Kidney graft itself.

The study by Ioannidou et al (2010), using three different definitions of periodontal disease, observed that all definitions for chronic periodontitis showed a higher prevalence in the group with worsening of the glomerular filtration rate. These findings suggest that periodontal destruction may be an indicator of risk of allograft worsening. However, only the second definition for periodontal disease (depth of probing ≥ 5 mm or level of clinical insertion ≥ 4 mm in at least six proximal sites) presented statistically significant results; however, the cut-off points of this definition were more rigorous compared to other clinical studies that used definitions with fewer periodontal sites involved.

In this review, the hypothesis was raised that periodontal disease is a marker of a phenotype of systemic hyperinflammation and, if present in Kidney transplant recipients, may indicate a greater risk of long-term graft deterioration. Although this hypothesis does not necessarily suggest causality, this association would have several implications in this population. For

example, a history of periodontitis would identify a population that would require more stringent HLA-matching criteria prior to transplantation. This could also require closer monitoring of individuals susceptible to periodontitis after Kidney transplantation for signs of chronic graft nephropathy and additional graft biopsies could be indicated.

When a continuous and irreversible reduction of Kidney function becomes clinically apparent, with a combination of hypertension and proteinuria, it is suspected that there is a graft rejection scenario, which would indicate biopsy at a time when it may already be very to save the graft (Ioannidou et al., 2010; Morath, Ritz & Zeier, 2003).

Lack of oral hygiene and periodontal status were predictors of hospitalization and acute rejection episodes less than one year after transplantation. This suggests that chronic inflammation and focus of infection may aggravate the risk of clinical complications. In the first year after transplantation, recipients are treated with higher doses of immunosuppressive drugs to prevent graft-versus-host disease, which increases the risk of infection. In subsequent periods, the balance of immune reactivity, including cellular and humoral response, establishes the decline of immunosuppressive regimens and patients are less prone to infection (Zwiech et al., 2013).

Despite examination of the oral condition and treatment prior to transplantation, this good state of oral health can be discontinued. Poor oral hygiene increases the induction of gingival hyperplasia associated with the use of cyclosporine. This deficiency of oral hygiene may reflect the lack of knowledge of its importance and influence on general health. Carious lesions were detected in 47% of transplant patients, and an increase in the number of teeth lost after transplantation, suggesting a shortage of dental care, allowing caries to deepen, reach the pulp and be a source of odontogenic infection (Zwiech et al., 2013).

Regarding the risk related to graft loss, cyclosporin (CsA), a drug that has recently been replaced by other classes of immunosuppressants, may exert a toxic effect causing chronic graft nephropathy and excessive gingival growth. Cyclosporin facilitates the expression of TGF-beta 1 (growth transforming factor) in interstitial cultures of fibroblasts, tubular cells and juxtaglomerular cells of the kidneys. It also stimulates T lymphocytes and endothelial cells to produce TGF-beta 1. Chronic increase in TGF-beta 1 levels can stimulate smooth muscle cell proliferation, activate endothelial genes and stimulate the expression of other growth factors. Expression is dependent on the cyclosporin dosage. In Kidney biopsies, the expression of TGF-beta 1 correlates with the toxicity of CsA (Boratynska et al., 2003).

This review highlights some methodological limitations of included studies. The small sample sizes may have caused a smaller power of the statistical analysis. A particularly serious limitation is the predominance of cross sectional studies or short time follow up studies, which makes the direction of association between periodontal status and kidney transplant outcomes impossible to determine. In addition, confounding variables associated with kidney transplant recipients (e.g., age, hypertension, diabetes mellitus and immunosuppressive medications use) may have influenced some findings. Franek et al. (2005) reported that a nother limitation is that most patients were unaware of the presence of periodontitis, and therefore not be able to determine the period of duration of periodontitis.

The included studies were predominantly in the English language. Although some language bias can be expected, these studies were carried out in several countries with different cultures, demonstrating geographic diversity. Cross-sectional studies have a lower level of scientific evidence when compared to case-control and cohort studies. Although cross-sectional designs are not the best way to define causal risk factors, this fact does not invalidate their findings. Other methodological limitations in relation to the studies included in the present systematic review are the different criteria for defining the absence of oral health or risk of loss of the transplant graft or death. Different instruments were used to measure sample size and age of participants. The methodological approaches used in the studies were quite different, making it impossible to conduct a meta-analysis.

The present systematic review showed great heterogeneity among the included studies. However, with due restrictions, it is possible to conclude an association, although there is no conclusive hypothesis of causality, between poor periodontal conditions and worsening of graft function or increased risk of death of transplant patients. Future prospective studies with standard methodologies and projects in distinct populations should be conducted to investigate this relationship.

Acknowledgment

The authors would like to acknowledge the graduate program in Dentistry of the Federal University of Maranhão and the Kidney Transplant Unit of the University Hospital of the Federal University of Maranhão for allow free access to databases.

Conflicts of interest

None to declare.

REFERENCES

- ABTO- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. (2017) . *Registro Brasileiro de Transplante*, 23 (2), 4-18 .
- Bastos, J.A., Diniz, C.G., Bastos, M.G., Vilela, E.M., Silva, V.L., Chaobah, A.,... Andrade, L.C. (2011). Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. *Archives of Oral Biology*, 56(8), 804-811. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.12.006>.
- Beck, J.D., Elter, J.R., Heiss, G., Couper, D., Mauriello, S.M., Offenbacher, S. (2001). Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21, 1816-1822. <https://doi.org/10.1161/hq1101.097803>
- Blach, A., Franek, E., Witula, A., Kolonko, A., Chudek, J., Drugacz, J., Wiecek, A. (2009). The influence of chronic periodontitis on serum TNF-alpha, IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*, 23(2), 213-219. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00931.x>.
- Boratyńska, M., Radwan-Oczko, M., Falkiewicz, K., Klinger, M., Szyber, P. (2003). Gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine and its relationship with chronic graft nephropathy. *Transplantation Proceedings*, 35(6), 2238-2240. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(03\)00800-5](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(03)00800-5)
- Bots, C.P., Brand, H.S., Poorterman, J.H.G., Van Amerongen, B.M., Valentijn-Benz, M., Veerman, E.C.,... Nieuw Amerongen, A.V. (2007). Oral and salivary changes in patients with end stage renal disease (ESRD): a two year follow-up study. *British Dental Journal*, 202(2), E7. <https://doi.org/10.1038/bdj.2007.47>
- Brito, F., Almeida, S., Figueredo, C.M., Bregman, R., Suassuna, J.H., Fischer, R.G. (2012). Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. *Journal of Periodontal Research*, 47(4), 426-430. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01449.x>.
- Chen, L., Chiang, C.K., Peng, Y.S., Hsu, S.P., Lin, C.Y., Lai, C.F., Hung, K.Y. (2011). Relationship between periodontal disease and mortality in patients treated with

- maintenance hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 57(2), 276-282. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.09.016>.
- Fiebiger, W., Mitterbauer, C., Oberbauer, R. (2004). Health-related quality of life outcomes after kidney transplantation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2(2), 1-6. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-2>
- Franek, E., Blach, A., Witula, A., Kolonko, A., Chudek, J., Drugacz, J., Wiecek, A. (2005). Association between chronic periodontal disease and left ventricular hypertrophy in kidneytransplant recipients. *Transplantation*, 80(1), 3-5. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000158716.12065.24>
- Genctoy, G., Ozbek, M., Avcu, N., Kahraman, S., Kirkpantur, A., Yilmaz, R.,... Kansu, H. (2007). Gingival health status in renal transplant recipients: relationship between systemic inflammation and atherosclerosis. *The Internationa Jorunal of Clinical Practice*, 61(4),577-582. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01283.x>
- Gorman, A., Kaye, E.K., Apovian, C., Fung, T.T., Nunn, M., Garcia, R.I. (2012). Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(2), 107-114. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01824.x>.
- Grubbs, V., Plantinga, L.C., Crews, D.C., Bibbins-Domingo, K., Saran, R., Heung, M.,... Powe, N.R. (2011). Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6 (4), 711-717. <https://doi.org/10.2215/CJN.08270910>.
- Hada, D.S., Garg, S., Ramteke, G.B., Ratre, M.S. (2015). Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical risk markers of cardiovascular disease: A randomized trial. *Journal of Periodontology*, 86(11), 1201-1211. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150249>.
- Hernandez, M., Dutzan, N., García-Sesnich, J., Abusleme, L., Dezerega, A., Silva, N.,... Gamonal, J. (2011). Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *Journal of Dental Research*, 90(10), 1164-1170. <https://doi.org/10.1177/0022034511401405>.
- Ioannidou, E., Shaqman, M., Burleson, J., Dongari-Bagtzoglou, A. (2010). Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplantrecipients. *Oral Diseases*, 16(7), 636-642. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01665.x>.

- Ioannidou, E., Swede, H. (2011). Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *Journal of Dental Research*, 90(6), 730-734. <https://doi.org/10.1177/0022034511402209>.
- Kanda, T., Takahashi, T. (2004). Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Japanese Heart Journal*, 45(2), 183-193. <https://doi.org/10.1536/jhj.45.183>
- Klaric, D. (2016). End-Stage renal disease, dialysis treatment and management of comorbidity. *Acta Medica Croatica*, 70(4-5), 241-247.
- Levarda-Hudolin, K., Hudolin, T., Basic-Jukic, N., Kasteland, Z. (2016). Oral lesions in kidney transplant recipients. *Acta Clinica Croatica*, 55(3),459-463. <https://doi.org/10.20471/acc.2016.55.03.15>.
- Lins, R.D.A.U., Pequeno, M.T., Melo, J.P.L.C., Ferreira, R.C.Q., Silveira, E.J.D., Dantas, E.M. (2007). Bone Resorption in Periodontal Disease: the Role of Cytokines and Prostaglandins. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial*, 7(2), 29-36.
- Löe, H., Theilade, E., Jensen, S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology*, 36(3), 177-187. <https://doi.org/10.1902/jop.1965.36.3.177>
- Mann, D.L. (2002). Tumor necrosis factor: induced signal transduction and left ventricular remodelling. *Journal of Cardiac Failure*, 8 (Suppl 6): S379-S386. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2002.129253>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 6 (7), e1000097 . <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Montgomery, A.B., Kopec, J., Shrestha, L., Thezenas, M.L., Burgess-Brown, N.A., Fischer, R.,... Venables, P.J. (2015). Crystal structure of Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(6), 1255-1261. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207656>.
- Morath, C., Ritz, E., Zeier, M. (2003). Protocol biopsy: what is the rationale and what is the evidence? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(4),644–647.
- Mrduljas-Dujic, N. (2016). Quality of life of dialysis patients. *Acta Medica Croatica*, 70(4-5), 225-32.
- Pernu, H.E., Pernu, L.M., Huttunen, K.R., Nieminen, P.A., Knuutila, M.L. (1992). Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication

- and possible local background factors. *Journal of Periodontology*, 63(6),548–53. <https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.6.548>
- Preshaw, P.M., Alba, A.L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1), 21-31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>.
- Rosa-García, E., Mondragón-Padilla, A., Irigoyen-Camacho, M.E., Bustamante-Ramírez, M.A. (2005). Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 10(3),196-204.
- Schillaci, G., Verdecchia, P., Porcellati, C., Cuccurullo, O., Cosco, C., Perticone, F. (2000). Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*, 35, 580-586. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.2.580>
- Schmalz, G., Kauffels, A., Kollmar, O., Slotta, J.E., Vasko, R., Müller, G.A.,... Ziebolz, D. (2016). Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC Oral Health*, 16(1),72. doi: 10.1186/s12903-016-0274-0.
- Sharma, N., Shamsuddin, H. (2011). Association between respiratory disease in hospitalized patients and periodontal disease: a cross-sectional study. *Journal of Periodontology*, 82(8), 1155-1160. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100582>.
- SI, Y., Hong, F., Yiqing, S., Xuan, Z., Jing, Z., Zuomin, W. (2012). Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *Journal of Periodontology*, 83(10), 1288-1296. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110472>
- Silva, N., Abusleme, L., Bravo, D., Dutzan, N., Garcia-Sesnich, J., Vernal, R.,... Gamonal, J. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*, 23(3), 329-355. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140259>.
- The Joanna Briggs Institute. (2014). Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition. Adelaide, Australia: Joanna Briggs Institute.
- Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P. (2011). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. URL http://www.zohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [accessed in 20/10/2017].

- Yeh, E.T. (2005). High-sensitivity C-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. *Clinical Cardiology*, 28(9), 408 – 12. <https://doi.org/10.1002/clc.4960280905>
- Zwiech, R., Bruzda-Zwiech, A. (2013). Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients? *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3-4), 756-63. <https://doi.org/10.3109/00016357.2012.715203>.

Figure 1. Flowchart of the article selection process.

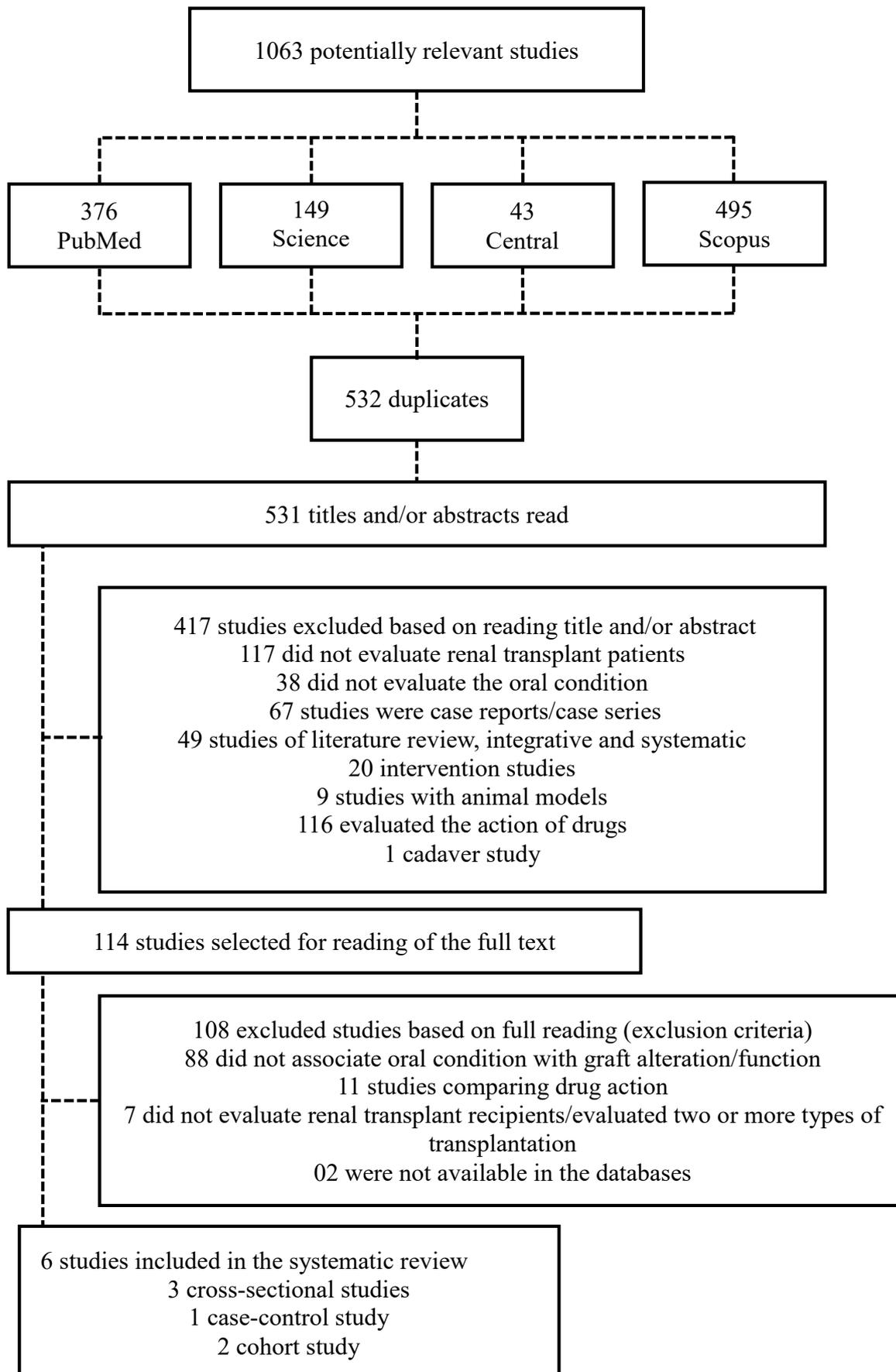


Table 1. Criteria for quality evaluation of cross-sectional and case-control studies according to the Newcastle-Ottawa scale.

| Items | Cross-Sectional | | | Case-Control |
|---|----------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Franek et al. (2005) | Genctoy et al. (2007) | Zwiech & Bruzda-Zwiech (2013) | Blach et al. (2009) |
| Selection | | | | |
| (1) Is the definition of case adequate? | a | a | a | a |
| (a) Yes, with independent validation;* | | | | |
| (b) Yes, e.g. record linkage or based on self reports; | | | | |
| (c) No description. | | | | |
| (2) Representativeness of cases. | a | a | a | a |
| (a) Consecutive or obviously representative series of cases;* | | | | |
| (b) Potential for selection biases or not stated. | | | | |
| (3) Selection of controls. | a | c | a | a |
| (a) Community controls;* | | | | |
| (b) Hospital controls; | | | | |
| (c) No description. | | | | |
| (4) Definition of controls. | b | b | a | b |
| (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 | ab | ab | ab |
| (a) Study controls for confounders (most important factor);* | | | | |
| (b) Study controls for any additional factor (second important factor).* | | | | |

Exposure

| | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|
| (1) Ascertainment of exposure. | ac | ab | ac | ac |
| (a) Secure record (e.g. surgical record, clinical examination);* | | | | |
| (b) Structured interview where interviewer blind to case/control status;* | | | | |
| (c) Interview not blinded to case/control status; | | | | |
| (d) Written report or medical record only; | | | | |
| (e) No description. | | | | |
| (2) Same method of ascertainment for cases and controls. | a | a | a | a |
| (a) Yes;* | | | | |
| (b) No. | | | | |
| (3) Non-response rate. | c | c | b | a |
| (a) Same rate for both groups;* | | | | |
| (b) Non respondents described; | | | | |
| (c) Different rate or no designation. | | | | |
| Summary of quality score | 6/10 | 7/10 | 9-10 | 8/10 |
| (risk of bias) | (low) | (low) | (low) | (low) |

***The study classified in this category is added one point for the sum of the quality score. A study can be awarded a maximum of one point for each numbered item within the Selection and Exposure categories, and a maximum of two points can be allotted in this Comparability category.**

Table 2. Criteria for assessing cohort study quality according to the Newcastle-Ottawa scale.

| Items | Cohort | |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| | Boratynska et al. (2003) | Ioannidou et al. (2010) |
| Selection | | |
| (1) Representativeness of the Exposed Cohort | B | b |
| (a) Truly representative of the average number of transplants in the community; * | | |
| (b) Somewhat representative of the average number of transplants in the community; * | | |
| (c) Selected group of users; | | |
| (d) No description of the derivation of the cohort. | | |
| (2) Selection of the non exposed cohort | A | a |
| (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 | a |
| (a) Secure record (e.g. surgical records, clinical examination);* | | |
| (b) Structured interview;* | | |
| (c) Written self report; | | |
| (d) No description. | | |
| (4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study | A | a |
| (a) Yes;* | | |
| (b) No. | | |
| Comparability | | |
| (1)Comparability of the cohort based on design or analysis. | B | a |
| (a) Study control for confounders;* | | |
| (b) The study is not controlled by confounders.* | | |
| Results | | |

| | | |
|---|---|---|
| (1) Evaluation of the result. | a | a |
| (a) Confirmation of results by reference to secure records;* | | |
| (b) Connection record;* | | |
| (c) Self-report; | | |
| (d) No description. | | |
| (2) Has monitoring been long enough for results to occur? | a | a |
| (a) Yes;* | | |
| (b) No. | | |
| (3) Adequacy of cohort follow-up rate. | a | d |
| (a) Complete follow-up;* | | |
| (b) Subjects lost for follow-up unlikely to present bias. Small number lost (< 30%);* | | |
| (c) Follow-up rate > 30% and no description of loss; | | |
| d) No statement. | | |

**Summary of quality score
(risk of bias)**

8/9
(low)

7/9
(low)

*The study classified in this category is added one point for the sum of the quality score. A study can be awarded a maximum of one point for each numbered item within the Selection and Exposure categories, and a maximum of two points can be allotted in this Comparability category.

Table 3. Characteristics of the studies included.

| Author | Study design | Site | Sample size | Age group | Diagnosis of periodontal status | Clinical transplantation outcomes | Main findings |
|---------------------------------|-----------------|---------------|---|-----------------|---|--|---|
| Boratynska et al., 2003. | Cohort | Poland | 64 transplanted (15 woman and 49 men). | 28 to 46 years. | Gingival hyperplasia | HLA, acute rejection episodes and chronic nephropathy. ¹ | Graft survival after 10 years: 35% hyperplasia and 69% without. Patient survival after 10 years: 69% with hyperplasia and 91% without. |
| Franek et al., 2005. | Cross-sectional | Poland | 99 transplanted (65 men and 34 women). | 40 to 47 years. | CPITN ² | Echocardiography, LVM and LVMI. ³ | Patients with advanced periodontal disease were older, had a higher serum concentration of C-reactive protein and higher LVM. |
| Genctoy et al., 2007. | Cross-sectional | Turkey | 83 transplanted (50 men and 33 women). | 27 to 50 years. | Gingival index (Loe Silness) ⁴ | Laboratory tests and ultrasonography of the carotid arteries. ⁵ | Age, mean pre-transplantation dialysis time, and carotid thickness were significantly higher in patients with severe gingivitis. ⁶ |
| Blach et al., 2009. | Case-control | Poland | 117 transplanted (40 women and 77 men). | 30 to 51 years. | CPITN ² | Serum concentrations of TNF- α , IL-6, Hs-CRP, creatinine and hemoglobin. | Kidney transplant patients with severe chronic periodontitis (Tx+) had higher serum concentrations of IL-6 and Hs-CRP than the control group. The serum concentration of Hs-CRP was higher in Tx+ than in TxP-. During 60-month follow-up patients in the TXP+ group had an increased risk of death. The hazard ratio of death was 7.17 (1,04 - 76,4)]. |
| Ioannidou et al., 2010. | Cohort | United States | 58 transplanted (24 women and 34 men). | 40 to 64 years. | Whole-mouth probing. ⁷ | HLA, PRA, creatinine and biopsy. ⁸ | Chronic periodontitis according to the second definition (PD \geq 5 mm or CAL \geq 4 mm in at least six proximal sites) was a statistically significant predictor for worsening of the glomerular filtration rate over time. |
| Zwiech & Bruzda- | Cross-sectional | Poland | 91 transplanted | 22 to 71 years. | CPO-D, IT, IHO, | Acute graft rejection, worsening of graft | Relationship between community periodontal index and episodes of acute rejection were |

| | | | |
|----------------------|------------------------|--|---|
| Zwiech, 2013. | (59 men and 32 women). | Hyperplasia, function (creatinine and urine protein excretion) and CPTIN. ⁹ and hospitalizations. | observed in patients with less than one year of transplantation (R = 0.82). |
|----------------------|------------------------|--|---|

1: Number of HLA maladjustments, occurrence of worsening of Kidney function and incidence of acute graft rejection episodes. Signs revealing chronic nephropathy: thickening of the artery wall, interstitial fibrosis, tubular atrophy, mononuclear cell infiltration, microcalcifications or vascular hyalinosis. 2: Community periodontal index of need for treatment: Group 1 - patients with advanced periodontal disease CPITN 3–4; Group 2 - patients without periodontal disease with moderate periodontal disease CPITN 0–2. 3: Echocardiography, left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI). The pressure was calculated as an average of 14 to 82 measurements. The high sensitivity C-reactive protein present in plasma, cholesterol, creatinine, hemoglobin. 4: Gingival index (Loe Silness) was measured. GI - 0.1–1.0: no inflammation; 1.1–2.0: moderate inflammation; 2.1–3.0: severe inflammation. Patients were grouped as severe inflammation (Group A) and moderate or absent gingival inflammation (Group B). 5: Serum lipoproteins, CRP, fibrinogen, homocysteine, parathyroid hormone and serum levels of cyclosporine, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low (LDL-C) cholesterol. Carotid thickness and monitoring were significantly higher in patients with severe gingivitis. The mean carotid thickness was positively correlated with severe gingivitis and negatively correlated with HDL cholesterol levels. The study revealed a weak but significant association between gingival inflammation and carotid thickness. There was no association of systemic and gingival inflammation. 7: Periodontal examination of the entire mouth in six sites. Parameters: plaque score, probing bleeding, probing depth, clinical insertion level and excessive gingival growth (Pernu et al., 1992). Chronic periodontitis was defined with three different definitions: the first definition (DEF1) was the definition of the CDC/AAP for moderate periodontitis. Appropriately, chronic periodontitis was defined as two or more interproximal sites with CAL \pm 4 mm (not in the same tooth) or two or more interproximal sites with PPD \geq 5 mm (not in the same tooth). The second definition of chronic periodontitis (DEF2) was PPD \geq 5 mm or CAL \geq 4 mm in at least six proximal sites. The third definition of chronic periodontitis (DEF3) was PD \geq 5 mm or CAL \geq 4 mm in at least two proximal sites in each quadrant. 8: History of rejection episodes, medication regimen and dosage, graft rejection risk factors (e.g. human leukocyte antigen (HLA) incompatibility index, panel reactive antibody (PRA) index, cadaveric or living donor, the number of teeth filled divided by the number of decayed teeth, and the number of teeth in the graft. For oral hygiene, gingival status was examined, the presence of hyperplasia according to the score (0 = normal, 1 = overgrowth up to one third of the labial surface, 2 = overgrowth up to two thirds and 3 = covering more than two thirds). The need for treatment was used to assess periodontal status.

Table 4. Summary results of relationship between periodontal status and clinical kidney transplantation outcomes in included studies.

| Author | Diagnosis of Periodontal status | Clinical transplantation outcomes | Summary measure | Periodontal status groups | | P value |
|-------------------------|-------------------------------------|---|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------|---------|
| Boratynska et al., 2003 | Gingival hyperplasia (GH) | | | Without GH (n = 32) | With GH (n = 32) | |
| | | Delayed graft function | n (%) | 12 (37%) | 13 (40%) | NI |
| | | Acute graft rejection episodes | n (%) | 13 (40%) | 15 (46%) | NI |
| | | 12-month serum creatinine level (mg/dL) | mean ±sd | 1.6 ±0.8 | 1.9 ±0.6 | NI |
| | | 10-year graft survival | n (%) | 11 (35%) | 22 (69%) | NI |
| | | 10-year patient survival | n (%) | 22 (69%) | 29 (91%) | NI |
| | | ESRF due to chronic graft nephropathy | n (%) | 8 (25%) | 18 (56%) | NI |
| Franek et al., 2005 | Periodontal disease using CPITN | | | CPITN 0-2 (n = 69) | CPITN 3-4 (n = 30) | |
| | | Creatinine levels (µmol/L) | mean ±sd | 166.8 ±13.5 | 166.7 ±19.2 | NS |
| | | C-reactive protein levels (mg/L) | mean ±sd | 1.7 ±0.3 | 6.2 ±2.2 | <0.05 |
| | | Left ventricular mass (g) | mean ±sd | 253 ±8 | 349 ±18 | <0.001 |
| | | Left ventricular mass index (g/m ²) | mean ±sd | 111 ±3 | 150 ±7 | <0.001 |
| Genctoy et al., 2007 | Gingivitis using Gingival Index(GI) | | | No or moderate gingivitis (n = 33) | Severe gingivitis (n = 50) | |
| | | Carotid intima-media thickness (cm) | mean ±sd | 0.68 ±0.4 | 0.85 ±0.42 | 0.01 |
| | | Creatinine clearance (ml/min) | mean ±sd | 104.2 ±34.6 | 99.5 ±32.3 | NS |
| | | Creatinine levels (mg/dL) | mean ±sd | 0.98 ±0.6 | 1.1 ±0.2 | NS |
| | | C-reactive protein levels (mg/dL) | mean ±sd | 0.3 ±0.2 | 0.3 ±0.2 | NS |
| | | Fibrinogen levels (mg/dL) | mean ±sd | 374.2 ±84.3 | 389.5 ±89.1 | NS |
| Blach et al., 2009 | Periodontal disease using CPITN | | | CPITN 0-2 (n = 69) | CPITN 3-4 (n = 30) | |
| | | Creatinine levels (µM/L) | Median (IQR) | 144.5 (112-196) | 128 (108-157) | NS |

| | | | | | | |
|------------------------------|--|--|--|------------------------|---------------------|--------|
| | | C-reactive protein levels (mg/L) | Median (IQR) | 0.9 (0.3-1.9) | 2.0 (0.7-4.4) | 0.006 |
| | | Tumor necrosis factor- α levels (pg/mL) | Median (IQR) | 35.5 (20-61.5) | 35.5 (19.5-64.5) | <0.001 |
| | | Interleukin 6 (pg/mL) | Median (IQR) | 7 (2-15) | 10 (4-19) | 0.018 |
| | | Left ventricular mass (g) | | 246 (195-294) | 332 (275-400) | <0.001 |
| Iosnmidou et al., 2010 | Chronic periodontitis (CP) using DEF1 | | | Without CP (n = 20) | With CP (n = 38) | |
| | | GFR deterioration | n (%) | 10 (50%) | 25 (66%) | NS |
| | Chronic periodontitis using DEF2 | | | Without CP (n = 10) | With CP (n = 48) | |
| | | GFR deterioration | n (%) | 3 (30%) | 32 (67%) | 0.04 |
| | Chronic periodontitis using DEF3 | | | Without CP (n = 29) | With CP (n = 29) | |
| | | GFR deterioration | n (%) | 15 (52%) | 20 (69%) | NS |
| Zwiech & Bruzda-Zwiech, 2013 | Periodontal disease using CPTIN scores | | | Correlation analysis | | |
| | | CPTIN scores and proteinuria changeability indices | Spearman rank correlation coefficients (R) | R = 0.74 | | <0.05 |
| | | CPTIN scores and number of hospitalizations | Spearman rank correlation coefficients (R) | R = 0.47 | | <0.05 |
| | | CPTIN scores and acute rejection episodes < 1year after kidney transplantation | Spearman rank correlation coefficients (R) | R = 0.82 | | <0.01 |

\pm sd = standard deviation. NI = No information in article. NS = No significant. CPTIN = Community Periodontal Index of Treatment Needs. IQR = Interquartile range. GFR = Glomerular filtration rate. DEF1 = Two or more interproximal sites with clinical attachment level (CAL) \geq 4mm or two or more interproximal sites with probing deep (PD) \geq 5mm. DEF2 = PD \geq 5 or CAL \geq 4 in at least 6 proximal sites. DEF3 = PD \geq 5 or CAL \geq 4 in at least 2 proximal sites in each quadrant.

3. CAPITULO II

Efeito do Tratamento periodontal não cirúrgico sobre parâmetros sanguíneos em transplantados renais: ensaio clínico não randomizado

Título Curto: Tratamento periodontal não cirúrgico e parâmetros clínicos sanguíneos em transplantados

Danila L Nunes-dos-Santos¹, Samira V Gomes¹, Vandilson P Rodrigues^{1,2}, Adriana de F V Pereira^{1,3}, Antonio L A Pereira^{1,3}

¹Programa de pós-graduação em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

²Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

³Departamento de Odontologia II, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

Correspondencia

Danila L. Nunes-dos-Santos, Programa de pós-graduação em Odontologia, Avenida dos Portugueses, 1966, Bacanga, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brazil, Tel. +55 98 998121266, E-mail: danila.lorena@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: investigar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico de manutenção sobre os parâmetros clínicos sanguíneos em transplantados renais.

Material e Métodos: esse ensaio clínico não randomizado realizou avaliação periodontal de trinta pacientes que possuíam pelos menos 6 meses de transplantados. Foi realizado o exame periodontal da boca toda, exceto terceiros molares, levando em consideração os seguintes parâmetros: índice de placa, índice sangramento gengival (ISG), nível de inserção clínica (NIC), profundidade de sondagem e recessão gengival em seis sítios. O tratamento periodontal não cirúrgico de manutenção (raspagem e alisamento radicular) seguido de polimento dental, foi realizado em sessão única. Para aferir a normalidade foi realizado o teste de Shapiro-Wilk, e para comparar os parâmetros periodontais e séricos o teste Wilcoxon e a análise de correlação de Spearman, com nível de significância de 5%.

Resultados: Dos pacientes avaliados, 52,27% possuíam periodontite crônica de moderada a avançada na primeira avaliação, verificando-se que não houve redução significativa nos parâmetros periodontais, contudo, foram observadas alterações significativas na taxa de creatinina sérica ($p=0,44$) no exame pós-imediato. A análise de correlação de Spearman revelou uma redução no ISG após o tratamento, na concentração de creatinina sérica ($R_s=0,39$; $P=0,049$) e na contagem de células leucocitárias ($R_s=0,44$; $P=0,013$).

Conclusão: Os achados sugerem que o tratamento periodontal não cirúrgico pode estar associado à diminuição do nível de creatinina, e à contagem de leucócitos.

Palavras-chaves: Doenças Periodontais; Desbridamento Periodontal; Transplante Renal; Insuficiência Renal Crônica.

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of non-surgical periodontal treatment On the maintenance of clinical blood parameters in renal transplant recipients.

Material and Methods: This non-randomised clinical trial evaluated 30 patients who had at least 6 months of transplanted periodontal disease. A periodontal examination of the entire mouth, except for the third molars, was carried out, taking into account the following parameters: plaque index, gingival bleeding index (ISG), clinical insertion level (NIC), probing depth and gingival recession in six sites. Non-surgical periodontal maintenance (scaling and root planning) followed by dental polishing was performed in a single session. To assess the normality, the Shapiro-Wilk test was performed, the Wilcoxon test and the Spearman's correlation analysis, with a significance level of 5%, were compared to the periodontal and serum parameters.

Results: Of the patients evaluated, 52.27% had moderate to advanced chronic periodontitis in the first evaluation. There were no significant reductions in the periodontal parameters; however, significant changes were observed in the serum creatinine level ($p = 0.44$) in the post-immediate examination. Spearman's correlation analysis revealed a reduction in ISG, serum creatinine concentration ($R_s = 0.39$, $P = 0.049$) and leukocyte cell count ($R_s = 0.44$, $P = 0.013$) after treatment.

Conclusion: The findings suggest that non-surgical periodontal treatment may be associated with a decrease in the creatinine level and leukocyte count.

Keywords: Periodontal Diseases; Periodontal Debridement; Kidney Transplantation; Renal Insufficiency, Chronic.

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório pode estar associado com o insucesso de transplantes de órgãos (Zwiech et al., 2013). A periodontite crônica se caracteriza como um processo inflamatório com possíveis repercussões sistêmicas, embora seja desconhecido se desempenha um papel causal ou de comorbidade. Pacientes transplantados têm uma maior prevalência de periodontite avançada conforme estudo de Shaqman et al. (2010), acompanhados por taxas alteradas em alguns dos biomarcadores séricos (ureia, creatinina, diurese, sódio, potássio, magnésio, hemoglobina, hematócrito, glóbulos brancos, plaquetas).

Apesar da existência de estudos que relacionem a presença aumentada de mediadores inflamatórios em pacientes renais crônicos que apresentem doença periodontal (Blach et al. 2009, Shaqman et al. 2010, Braosi et al. 2012), foram encontrados poucos estudos que relacionem a condição bucal aos biomarcadores séricos (Ioannidou et al. 2010, Kazancioglu et al. 2013); bem como que relacionem a condição bucal ao tempo de transplante (Sahebjamee et al. 2010).

A literatura supõe que a periodontite crônica avançada, juntamente com outros fatores inflamatórios aumentam a concentração de proteína C-reativa. Esta é um importante fator de risco de mortalidade cardiovascular em receptores de transplante renal (Schillaci et al.;2000, Yeh et al.,2005 e Blach et al.,2009). Portanto, é importante um cuidadoso exame do estado periodontal bem como tratamento adequado do periodonto.

A periodontite crônica está associada ao aumento na concentração de proteína C-reativa em pacientes após transplante renal e a periodontite avançada aumentou o risco de morte dos pacientes transplantados (Blach et al., 2009). A condição periodontal pode estar associada à maior massa ventricular esquerda, maior espessura da carótida e maior taxa de mortalidade em 60 meses (Nunes-dos-Santos et al., 2019). Ao realizar o tratamento periodontal, Artese et al., (2010) e Graziani et al. (2010) encontraram melhora na filtração glomerular após terapia, sugerindo que o tratamento periodontal não cirúrgico pode ter efeito benéfico na função renal.

Devido à escassez de estudos que avaliem a repercussão do tratamento periodontal no transplantado, o objetivo desse estudo foi verificar o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico de manutenção sobre os parâmetros clínicos sanguíneos transplantados renais.

METODOLOGIA

Desenho e População do Estudo

Esse é um ensaio clínico não randomizado realizado em pacientes em acompanhamento pós-transplante renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. A coleta de dados teve início em janeiro de 2017 e finalizou em outubro de 2018. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Maranhão sob CAAE: 55991616.6.0000.5087 e seguiu a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Foi obtido termo de consentimento livre e esclarecido de todos os participantes do estudo.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes que transplantaram nos anos de 2015, 2016 e 2017. Pacientes que realizaram tratamento periodontal há menos de 6 meses e acima de 18 anos de idade. Foram excluídos indivíduos que usavam aparelho ortodôntico.

Calibração

A calibração intraexaminador consistiu em 2 etapas. A primeira etapa foi teórica com duração de 4 horas. Nela foram apresentados os critérios clínicos para detecção das doenças bucais. A segunda etapa foi a calibração prática que constituiu da avaliação periodontal de 10 pacientes atendidos na clínica de periodontia da Universidade Federal do Maranhão, sendo obtido kappa de 0,76 para o NIC, valor considerado com boa concordância. Os voluntários foram avaliados duas vezes em um intervalo de 7 dias.

Avaliação e tratamento periodontal

A avaliação periodontal incluiu pacientes que possuíam pelo menos 6 meses de transplantados. Nessa avaliação, foi realizado o exame periodontal da boca toda ,exceto terceiros molares, sendo realizada sondagem de seis sítios (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiopalatino, palatino , distopalatido) com auxílio de sonda periodontal

milimetrada tipo Williams (Hu-Friedy®, Mgf. Co., Inc, Chicago, USA) e espelho bucal (Hu-Friedy®, Chicago, USA) levando em consideração os seguintes parâmetros: índice de placa (O'Leary et al., 1972), índice de sangramento gengival (Ainamo & Bay, 1975); nível de inserção clínica, profundidade da sondagem e recessão gengival em seis sítios (Lindhe et al., 2018).

Em relação à avaliação quanto a higiene bucal, pacientes com ausência de cálculo e/ou placa visíveis, sem o auxílio de evidenciador de placa, foram considerados com higiene bucal boa, se a placa ou cálculo foram observados em locais isolados, ou seja, menos de 30% dos sítios a higiene bucal foi classificada com regular e quando mais de 30% possuíam placa e/ou cálculo a higiene foi classificada como deficiente. A doença periodontal foi classificada em moderada segundo Armitage (1999), ou seja, presença de dois ou mais sítios com NIC \geq a 4mm (em dentes diferentes) ou dois ou mais sítios com PS \geq a 5mm (em dentes diferentes). O tratamento periodontal não cirúrgico (raspagem e alisamento radicular) seguido de polimento dental, foi realizado, em todos os trinta pacientes, em sessão única e com curetas periodontais tipo Gracey (Hu-Friedy®, Chicago, USA) e aparelho ultrassom (Piezoelétrico Schuster®, Jetlaxis Sonic). Antes da realização do tratamento periodontal foi obtido consentimento do médico responsável pelo paciente e foi aferida a pressão arterial, sendo considerada ideal para realização do procedimento valores pressóricos até 140x90 mmHg. Também foi requerido ao paciente que realizasse profilaxia antibiótica com 2g de amoxicilina 1 hora antes da consulta odontológica. Três meses após a primeira sessão, a condição periodontal foi reavaliada e em seguida foi realizado polimento dental com auxílio de escova de robson, taça de borracha e pasta profilática.

Achados laboratoriais no transplantado

Foram obtidos dos prontuários médicos 4 resultados de exames laboratoriais realizados rotineiramente para as consultas de acompanhamento pós transplante renal. O resultado do tempo 0 (T0) foi a média de dois exames laboratoriais realizados antes da avaliação periodontal, e os resultados T1 e T2 foram de exames realizados após a avaliação e tratamento periodontal, sendo o T1 (pós imediato) e o T2 (pós tardio) (com intervalo de 60 dias entre o T0 e T1, e 30 a

60 dias entre o T1 e T2). Os marcadores avaliados foram creatinina, fósforo, hemoglobina, hematócrito leucócitos, plaquetas, glicemia e ácido úrico.

Análise estatística

Foram utilizados os recursos do *software* SPSS versão 17.0 para Windows (IBM, Chicago, IL, EUA). Inicialmente foi realizada a estatística descritiva utilizando medidas de frequência, média, mediana desvio-padrão e intervalo interquartil. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para aferir a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. Após este processo, o teste Wilcoxon foi utilizado para comparar os parâmetros periodontais e séricos antes e após o tratamento periodontal. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para estimar a força de correlação entre os Deltas (Δ = após – antes do tratamento periodontal) dos parâmetros periodontais e marcadores séricos. Como classificação do grau de correlação, utilizou-se o seguinte parâmetro: fraco quando $0 < r < 0,4$; moderado quando $0,4 < r < 0,7$ e forte quando $0,7 < r < 1,0$. Foram consideradas correlações com significância estatística as que apresentaram $p \leq 0,05$ e grau de correlação moderado ou forte. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 122 transplantados, quarenta e quatro compareceram a primeira avaliação e trinta e duas avaliações, sendo 25 do sexo masculino e 19 do sexo feminino (Figura 1). Desses pacientes avaliados 23 (52,27%) possuíam doença periodontal de moderada a avançada segundo Armitage (1999), na primeira avaliação periodontal.

Na análise dos medicamentos imunossupressores verificamos que trinta e seis pacientes (82%) usavam tacrolimos + prednisona + micofenolato sódico. Seis pacientes (14%) tacrolimo + prednisona + azatioprina, 1 paciente (2%) tacrolimos + prednisona + micofenolato mofetile um paciente (2%) tacrolimos + prednisona + everolimo.

A média de idade dos pacientes incluídos no presente estudo foi de $45,4 \pm 13,2$ anos. Observou-se na amostra, a média de tempo de diagnóstico da DRC e do procedimento de transplante renal de $114 \pm 84,5$ meses e $14,1 \pm 9,0$, respectivamente. Entre os pacientes, 34,1% relataram que eram ex-fumantes e 65,9% consumiam álcool anteriormente ao diagnóstico da

DRC. Com relação às comorbidades, observou-se que 77,3% apresentava hipertensão, 38,6% eram diabéticos e 18,2% cardiopatas (Tabela 1).

Em relação à frequência de escovação trinta e seis pacientes (81%) relataram escovar 3 ou mais vezes ao dia, e vinte e um (47%) relataram usar fio dental. Verificou-se na avaliação odontológica que apenas dezesseis pacientes (37%) apresentaram higiene bucal satisfatória, sendo seis (14%) pacientes com higiene regular e vinte e um com higiene deficiente (49%).

A Tabela 2 apresenta a média dos parâmetros periodontais antes e após o tratamento periodontal. Observou-se na amostra e os tempos avaliados que não houve mudanças estatisticamente significantes nas medidas periodontais, embora as médias apresentem valores mais baixos após o tratamento periodontal.

A Tabela 3 sintetiza medidas de tendência central e dispersão dos marcadores séricos antes do tratamento periodontal e nos tempos 1 (pós imediato) e 2 (pós tardio). Os achados mostraram que a concentração de creatinina apresentou redução estatisticamente no tempo 1 ($P = 0,044$). Para os demais marcadores não foram observadas alterações significantes após o tratamento.

A análise de correlação revelou que quando há uma redução do ISG após o tratamento há uma redução na concentração de creatinina sérica ($R_s = 0,39$; $P = 0,049$). Além disso, observou-se também uma correlação positiva entre o ISG e leucócitos ($R_s = 0,44$; $P = 0,013$), ou seja, quando há uma redução no número de sítios com sangramento gengival há uma redução na contagem de células leucocitárias (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o impacto do tratamento periodontal não cirúrgico em achados clínicos no transplantado renal. Com base na evidência biológica de que a doença periodontal pode ser uma fonte crônica de inflamação (Ismail et al., 2013; D'Aiuto et al., 2004), a remoção desse quadro inflamatório crônico, ao realizar o tratamento periodontal, pode estar associado à diminuição de mediadores e marcadores inflamatórios, como IL-6, IL-8, PCR (Wang et al., 2017; D'Aiuto et al., 2004) colaborando para estabilização ou aumento na taxa de filtração glomerular (Artese et al., 2010; Graziani et al. 2010).

Nesse estudo verificou-se uma redução na taxa de creatinina, ou seja, a terapia periodontal não cirúrgica pode melhorar a função renal, o que está em concordância com um estudo de intervenção com doentes renais crônicos que ainda não realizavam hemodiálise e que observou

melhora nos parâmetros clínicos periodontais, interleucina-6, ferritina, albumina, creatinina, nitrogênio ureico e transferrina em avaliação após a sexta semana, 3 meses e 6 meses do tratamento (Fang et al, 2015). Ao realizar o tratamento periodontal não cirúrgico em indivíduos pré-diálise e indivíduos sem DRC, Artese et al., (2010) observaram que ambos os grupos mostraram melhorias na taxa de filtração glomerular.

Em uma coorte retrospectiva com afro-americanos com a função renal preservada, Grubbs et al. (2015) encontraram que pacientes que possuíam doença periodontal avançada tiveram uma taxa de incidência quatro vezes maior de DRC. Assim, concluíram que a doença periodontal avançada é prevalente em uma população com alto risco de DRC e está associada a declínio clinicamente significativo da função renal. Portanto, após o transplante, esses pacientes precisam ser acompanhados e caso necessário, devem receber o tratamento periodontal evitando possível dano ao novo rim transplantado.

Alguns estudos mostram que a doença periodontal pode estar associada ao aumento da massa ventricular esquerda (Franek et al., 2005) e aumento da espessura da carótida (Nunes-dos-Santos et al., 2019; Genctoy et al., 2007). Esses achados são importantes porque os desfechos cardiovasculares são a principal causa de morte em receptores de transplante renal. O que reforça a necessidade da manutenção da saúde periodontal nesse grupo de pacientes. Em adição, no estudo de Blach et al., (2009) a periodontite crônica avançada foi importante causa de inflamação nos rins de receptores de transplante e foi fator de risco para maior mortalidade, em acompanhamento de 5 anos, observando que transplantados com periodontite crônica avançada apresentaram maiores concentrações séricas de IL-6 e PCR.

No presente estudo não foi encontrada redução significativa no índice de placa, índice de sangramento gengival, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica após o tratamento periodontal não cirúrgico. Esses achados não foram verificados no estudo de Aimetti et al., (2005) que relataram que instruções detalhadas e motivação intensa de higiene bucal domiciliar, associadas ao tratamento periodontal e que um programa de manutenção bimestral, parecem ser eficazes no controle e melhora clínica dos parâmetros periodontais, tais como, índice de placa, índice de sangramento, profundidade de sondagem e hiperplasia gengival, em transplantados renais; porém não avaliou marcadores sorológicos. No entanto, no estudo de Artese et al., (2010) os parâmetros periodontais, índice de placa visível, índice de sangramento gengival e profundidade de sondagem, melhoraram após o tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes pré-diálise, na avaliação 3 meses após o tratamento.

A má higiene bucal, diagnosticada nos pacientes avaliados no presente estudo, no primeiro ano após o transplante, poderá levar a consequências danosas; pois, esse é o período de maior risco quanto à infecção. Segundo Zwiech et al., (2013) a deficiente saúde bucal e o maior comprometimento periodontal foram preditores de episódios de hospitalização e rejeição aguda em menos de um ano após o transplante, sugerindo que a inflamação crônica e focos de infecção podem agravar o risco de complicações clínicas. No primeiro ano após o transplante, esses pacientes são tratados com doses mais altas de drogas imunossupressoras para prevenir a rejeição do órgão transplantado, o que aumenta o risco de infecção. Em períodos subsequentes, o balanço da reatividade imunológica, incluindo resposta celular e humoral, estabelece o declínio dos regimes imunossupressores e os pacientes são menos propensos à infecção (Zwiech et al., 2013).

É importante ressaltar que nessa amostra 38,6% dos pacientes eram diabéticos, possuindo capacidade de cicatrização reduzida, o que tem um impacto proeminente na expressão da periodontite, bem como na resposta à terapia periodontal (Fang et al., 2015). Esses fatores podem ter contribuído para a diminuição dos efeitos do tratamento periodontal no estudo em questão. Estudos sugerem uma relação bidirecional entre controle glicêmico e a doença periodontal (Kocher et al., 2018; Tsobgny-Tsague et al., 2018). No estudo de Kocher et al., (2018) o tratamento periodontal não cirúrgico melhorou a taxa de glicemia no sangue em pacientes com periodontite e pré-diabéticos que não possuíam doença renal crônica. Tsobgny-Tsague et al., (2018) observaram melhora no controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 mal controlados após o tratamento periodontal não cirúrgico. Porém, no estudo de Engebretson et al., (2013) a terapia periodontal não cirúrgica não melhorou o controle glicêmico, em concordância com os achados do presente estudo. Engebretson et al., (2013) justificam que ensaios clínicos prévios que relataram melhora no controle glicêmico foram realizados com grupos pequenos de pacientes. Esses autores relatam que os participantes estavam sob os cuidados de um médico para diabetes e que estavam dentro de uma faixa de valores de HbA1c que seria menos propensa a desencadear uma mudança nos regimes medicamentosos durante o período do estudo. Pacientes que necessitassem alterar o tipo ou dose de hipoglicemiantes foram excluídos do estudo.

Outro achado clínico desse estudo foi a correlação moderada entre a contagem de leucócitos e o índice de sangramento gengival, indicando que quando há uma redução no número de sítios com sangramento há uma redução na contagem de células leucocitárias. Em concordância, no

estudo de Landzberg et al., (2015) foi encontrada relação entre a profundidade de sondagem, locais com sangramento à sondagem e doença periodontal com a contagem de neutrófilos obtida por meio de enxágue bucal, em pacientes sistemicamente saudáveis. Esses autores relatam que os neutrófilos são os principais glóbulos brancos que são recrutados para combater as fases iniciais das infecções microbianas. É importante ressaltar que para prevenir a rejeição no transplante renal, os pacientes necessitam realizar uma terapia imunossupressora, que incluem drogas como a ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, prednisona, dentre outras. A ação dessas drogas reduz a resposta imune e aumentam a suscetibilidade a infecções (Güleç et al., 2010, Silva et al., 2012,).

Este estudo possui como vantagens o fato de ter avaliado alterações nos marcadores sorológicos ao realizar o tratamento periodontal em pacientes transplantados renais. Como limitações pode-se citar o tamanho amostral e o grande número de comorbidades apresentadas pela população avaliada. Foi necessária a realização do tratamento periodontal não cirúrgico em sessão única, pois a condição sistêmica da população contraindica o uso excessivo de medicamentos e a cada sessão é necessário o uso de 2 g de amoxicilina em regime profilático. É importante salientar que após a finalização desse estudo, esses pacientes são agendados para consultas de retorno para continuidade da avaliação e tratamento periodontal, caso necessitem. Portanto, são necessários estudos com populações maiores, que realizem o tratamento periodontal e o acompanhamento dos parâmetros periodontais e séricos. Os achados sugerem que o tratamento periodontal não cirúrgico reduziu o nível de creatinina e leucócitos, porém não mostrando uma correlação forte o que demonstra que outros fatores podem estar associados.

Agradecimentos

Ao programa de pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão e à Unidade de Transplante Renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

Conflito de interesse

Nenhum a declarar.

REFERÊNCIAS

- Aimetti, M., Romano, F., Priotto, P., Debernardi, C. (2005). Non-surgical periodontal therapy of cyclosporine. A gingival overgrowth in organ transplant patients. Clinical results at 12 months. *Minerva Stomatol*, 54(5):311-9.
- Ainamo, J., Bay, I (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, 25 (4): 229-35.
- Armitage, G. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*. Chicago: American Academy of Periodontology, 4 (1): 1-6.
- Artese, H.P., Sousa, C.O., Luiz, R.R., Sansone, C., Torres, M.C.M.B. (2010). Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. *Braz Oral Res*, 24(4):449-54.
- Blach, A., Franek, E., Witula, A., Kolonko, A., Chudek, J., Drugacz, J., Wieck, A. (2009). The influence of chronic periodontitis on serum TNF- α , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clin Transplant*, 23(2): 213-219. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00931.x>.
- Braosi, A.P.R., Souza, C.M., Luczyszyn, S.M., Dirschnabel, A.J., Claudino, M., Olandosky, M....Trevilatto, P.C. (2012). Analysis of IL1 gene polymorphisms and transcript levels in periodontal and chronic kidney disease. *Cytokine*, 60(1): 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.06.006>.
- D’Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P.M., Ready, D., Tonetti, M.S. (2004) Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of Dental Research*, 83(2):156–160. <https://doi.org/10.1177/154405910408300214>.
- Engbretson, S.P., Hyman, L.G., Michalowicz, B.S., Schoenfeld, E.R., Gelato, M.C., Hou, W.... Tsai, M.Y.(2013) The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1C levels in persons with type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 310(23):2523-32. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282431>.
- Fang, F., Wu, B., Qu, Q., Gao, J., Yan, W., Huang, X... Liu, Y. (2015). The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 42(6): 537-546. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12411>.

- Franek, E., Blach, A., Witula, A., Kolonko, A., Chudek, J., Drugacz, J., Wiecek, A. (2005). Association between chronic periodontal disease and left ventricular hypertrophy in kidneytransplant recipients. *Transplantation*, 80(1), 3-5. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000158716.12065.24>
- Genctoy, G., Ozbek, M., Avcu, N., Kahraman, S., Kirkpantur, A., Yilmaz, R.,... Kansu, H. (2007). Gingival health status in renal transplant recipients: relationship between systemic inflammation and atherosclerosis. *The Internationa Jorunal of Clinical Practice*, 61(4),577-582. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01283.x>
- Graziani, F., Cei, S., La Ferla, F., Vano, M., Gabriele, M., Tonetti, M.(2010) Effects of non-surgical periodontal therapy on the glomerular filtration rate of the kidney na exploratory trial. *J Clin Periodontol*. 2010; 7 (7): 638-43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01578.x>.
- Grubbs, V., Vittinghoff, E., Beck, J.D., Kshirsagar, A.V., Wang, M., Griswold, M.E....Young, B. (2015). The Association Between Periodontal Disease and Kidney Function Decline in African Americans: The Jackson Heart Study. *J Periodontol*, 86(10):1126-1132. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150195>.
- Güleç, A.T., Haberal, M.(2010). Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. (2010). *J Am Acad Dermatol*, 62(1):96-101. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.022>.
- Kantarci, A., Cebeci, I., Tuncer, O., Carin, M., Firatti, E.(1999). Clinical Effects of Periodontal Therapy on the Severity of Cyclosporin A-induced Gingival Hyperplasia. *J Periodontol*, 70(6): 587-593.
- Kazancioglu, H.O., Ak, G., Turkmen, A., Ozbek, U., Tuncer, F.N., Karabulut, A.(2013). The Role of MDR1 C3435T Gene Polymorphism on Gingival Hyperplasia in Turkish Renal Transplant Patients Treated With Cyclosporine in the Absence of Calcium Channel Blockers. *Transplantation Proceedings*,45(6): 2233–2237. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.12.007>.
- Kocher, T., Holtfreter, B., Petersmann, A., Eickholz, P., Hoffmann, T., Kaner, D... Kim, T.S. (2018). Effect of periodontal treatment on HBA1C among patients with prediabetes. *J Dent Res*. <https://doi.org/10.1177/0022034518804185>. [Epub ahead of print]

- Ioannidou, E., Shaqman, M., Burleson, J., Dongari-Bagtzoglou, A.(2010). Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplant recipients. *Oral Diseases*, 16(7): 636–642. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01665.x>.
- Ismail, G., Dumitriu, H.T., Dumitriu, A.S., Ismail, F.B. (2013). Periodontal Disease: A cover source of inflammation in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/515796>.
- Lindhe, J., Lang, N.P., Karring, T. (2018). Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 6ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.
- Landzberg, M., Doering, H., Aboodi, G.M., Tenenbaum, H.C., Glogauer, M. Quantifying oral Infammatory load: oral eutrophil counts in periodontal health and disease. *J Periodont Res* 2015; 50: 330 – 336. <https://doi.org/doi:10.1111/jre.12211>.
- Nunes-dos-Santos, D. L., Gomes, S. V., Rodrigues, V. P., Pereira, A.L.A. Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review. *Oral diseases* 2019; 1-13. <https://doi.org/doi:10.1111/odi.13040>.
- O’Leary, T.J., Drake, Rb., Naylor, J.E.(1972). The plaque control record. *J Periodontol* 1972; 43(1):38. <https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.1.38>
- Sahebjamee, M, Shahabi, M.S., Nikoobakht, M.R., Beitollahi, J.M., Mansourian, A.(2010). Oral Lesions in Kidney Transplant Patients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 4(3): 232-236.
- Schillaci, G., Verdecchia, P., Porcellati, C., Cuccurullo, O., Cosco, C., Perticone, F. (2000). Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*, 35, 580-586. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.2.580>
- Shaqman, M., Ioannidou, E., Burleson, J., Hull, D., Dongari-Bagtzoglou.(2010). Periodontitis and Inflammatory Markers in Transplant Recipients. *J Peridontol*, 81(5):666-672. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090570>.
- Silva, L.C.F., Freitas, R.A., Andrade, M.P., Piva, M.R., Martins-Filho, P.R.S., Santos, T.S. (2012). Oral Lesions in Renal Transplant. *The Journal of Craniofacial Surgery*,23(3):214-218. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31824de388>.
- Tsobgny-Tsague, N.F., Lontchi-Yimagou, E., Nana, A.R.N., Tankeu, A.T., Katte, J.C., Dehayem, M.Y.... Sobngwi, E. (2018). Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycated haemoglobin on type 2 diabetes patients (parodia 1 study): a randomized

controlled trial in a sub-saharan africa population. *BMC Oral Health*, 18(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0479-5>.

Wang, Y., Liu, H.N., Zhen, Z., Yiu, K.H., Tse, H.F., Pelokos, G.... Jin, L. (2017) Periodontal treatment modulates genes expression of endotelial progenitor cells in diabetc patients. *J Clin Periodontol* , 44(12):1253-1263. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12806>.

Yeh, E.T. (2005). High-sensitivity C-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. *Clinical Cardiology*, 28(9), 408 – 12. <https://doi.org/10.1002/clc.4960280905>

Zwiech, R., Bruzda-Zwiech, A. (2013). Does oral health contribute to post-transplant complications in kidney allograft recipients? *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3-4):756-63. <https://doi.org/10.3109/00016357.2012.715203>.

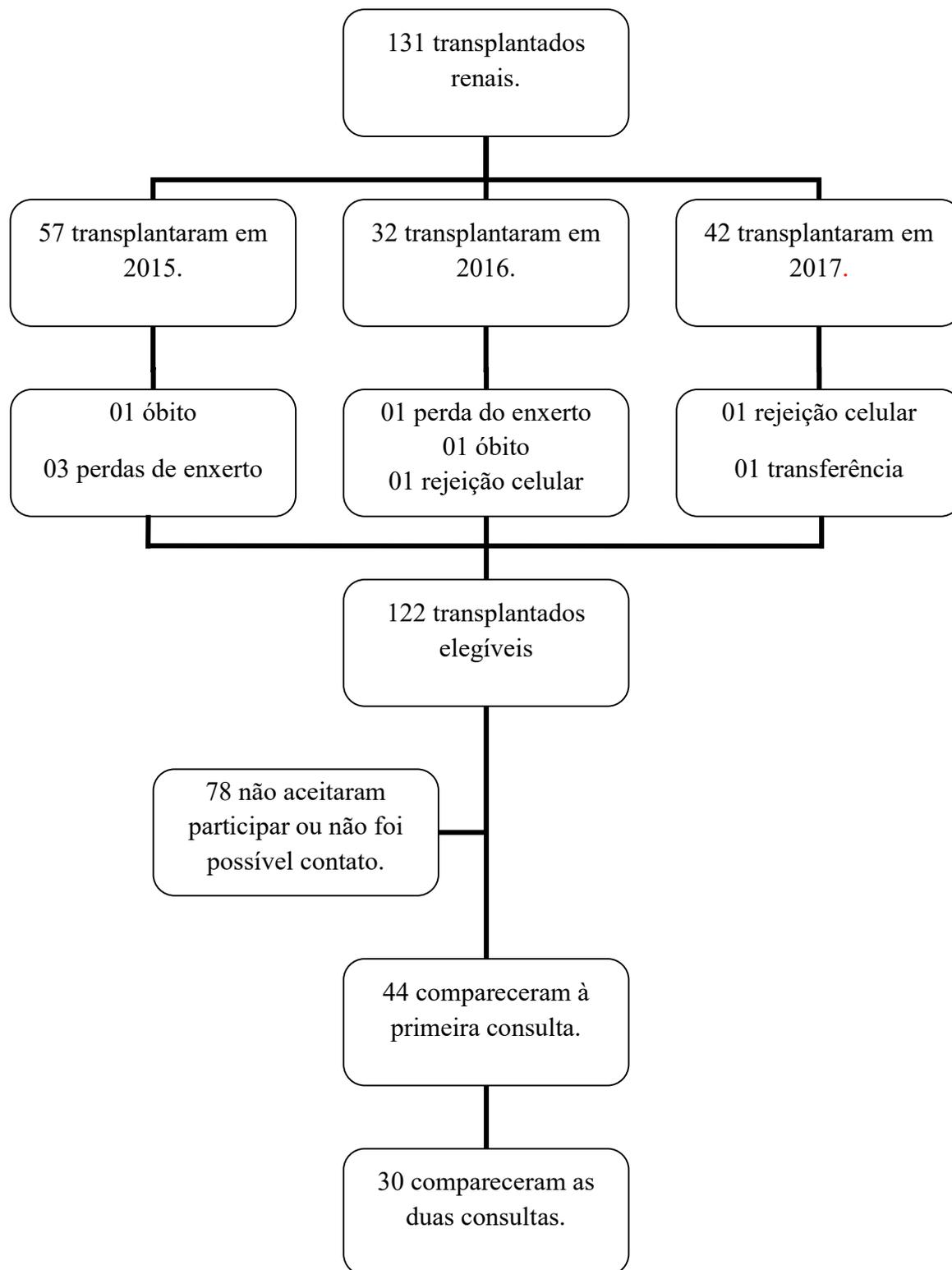


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos participantes do estudo.

Tabela 1. Caracterização geral da amostra de pacientes transplantados renais incluídos no estudo.

| Variáveis | Média ±dp | n | % |
|---|------------------|----------|----------|
| Idade (em anos) | 45,4 ±13,2 | | |
| Tempo do diagnóstico de DRC (em meses) | 114,0 ±84,5 | | |
| Tempo que ficou em hemodiálise (em meses) | 59,2 ±38,0 | | |
| Tempo desde o transplante renal (em meses) | 14,1 ±9,0 | | |
| Sexo | | | |
| Feminino | | 19 | 43,2 |
| Masculino | | 25 | 56,8 |
| Hábito de fumar | | | |
| Não fumante | | 29 | 65,9 |
| Ex fumante | | 15 | 34,1 |
| Uso de álcool | | | |
| Não | | 15 | 34,1 |
| Ex consumidor | | 29 | 65,9 |
| Hipertensão arterial | | | |
| Não | | 10 | 22,7 |
| Sim | | 34 | 77,3 |
| Diabetes mellitus | | | |
| Não | | 27 | 61,4 |
| Sim | | 17 | 38,6 |
| Cardiopatía | | | |
| Não | | 36 | 81,8 |
| Sim | | 8 | 18,2 |

±dp = desvio-padrão / tamanho amostral = 44.

Tabela 2. Análise dos parâmetros periodontais e séricos antes e após o tratamento periodontal (n=30).

| Variáveis periodontais | Antes do tratamento | | Depois do tratamento | | P |
|---------------------------|---------------------|------------------|----------------------|------------------|-------|
| | periodontal | | periodontal | | |
| | Média ±dp | Med (1°Q-3°Q) | Média ±dp | Med (1°Q-3°Q) | |
| PS (em mm) | 1,4 ±0,3 | 1,3 (1,1-1,5) | 1,3 ±0,2 | 1,3 (1,1-1,5) | 0,132 |
| NIC (em mm) | 1,9 ±0,6 | 1,7 (1,4-2,0) | 1,8 ±0,6 | 1,6 (1,3-2,1) | 0,298 |
| ISG | 4,9 ±4,4 | 3,0 (2,1-7,0) | 3,4 ±3,0 | 2,5 (1,7-3,9) | 0,063 |
| IPV | 84,5 ±15,2 | 88,2 (82,9-95,3) | 81,5 ±9,0 | 82,3 (75,4-87,4) | 0,169 |

±dp = desvio-padrão. Med = mediana. 1°Q = 1° quartil. 3°Q = 3° quartil. PS = Profundidade de sondagem. NIC = Nível de inserção clínica. ISG = Índice de sangramento gengival. IPV = Índice de placa visível. *Diferenças estatisticamente significantes através do teste Wilcoxon (P < 0,05). Tamanho amostral = 30

Tabela 3: Análise dos parâmetros séricos antes e após o tratamento periodontal (T1 e T2).

| Variáveis séricas | Antes do tratamento | | Tempo 1 | | Valor de P | Tempo 2 | | valor de p |
|-------------------|---------------------|------------------|------------|------------------|------------|------------|------------------|------------|
| | Média ±dp | Med (1°Q-3°Q) | Média ±dp | Med (1°Q-3°Q) | | Média ±dp | Med (1°Q-3°Q) | |
| Creatinina | 1,68 ±0,77 | 1,48 (1,22-1,88) | 1,59 ±0,75 | 1,40 (1,14-1,72) | 0,044* | 1,63 ±0,87 | 1,44 (1,16-1,76) | 0,135 |
| Potássio | 4,42 ±0,53 | 4,35 (4,10-4,67) | 4,44 ±0,71 | 4,30 (4,10-4,80) | 0,989 | 4,45 ±0,62 | 4,40 (4,17-4,50) | 0,556 |
| Hemoglobina | 13,2 ±2,1 | 13,3 (11,9-14,2) | 13,2 ±1,8 | 12,8 (12,0-14,8) | 0,845 | 13,4 ±2,3 | 14,2 (11,7-14,9) | 0,564 |
| Hematócrito | 41,0 ±6,2 | 40,8 (37,8-44,7) | 40,8 ±5,3 | 40,2 (37,3-45,3) | 0,726 | 41,5 ±7,0 | 40,8 (37,2-46,0) | 0,639 |
| Leucócitos (mil) | 5,9 ±2,1 | 5,4 (4,5-6,7) | 6,0 ±2,1 | 5,9 (4,7-6,9) | 0,888 | 6,3 ±2,0 | 6,1 (5,0-7,2) | 0,156 |
| Plaqueta (mil) | 203 ±67 | 187 (155-242) | 206 ±62 | 205 (168-243) | 0,581 | 186 ±67 | 195 (146-227) | 0,287 |
| Glicemia | 107 ±25 | 100 (87-130) | 110 ±37 | 100 (84-126) | 0,681 | 111 ±40 | 95 (83-117) | 0,520 |
| Ácido úrico | 6,38 ±1,21 | 6,47 (5,31-7,02) | 6,47 ±1,46 | 6,45 (5,30-6,65) | 0,777 | 6,48 ±1,85 | 6,35 (4,97-7,62) | 0,499 |

±dp = desvio-padrão. Med = mediana. 1°Q = 1° quartil. 3°Q = 3° quartil. *Diferenças estatisticamente significantes através do teste Wilcoxon (valor de $p < 0,05$). Tamanho amostral = 44.

Tabela 4. Análise de correlação entre as mudanças (Δ = após – antes do tratamento) dos parâmetros periodontais e mudanças dos marcadores séricos entre a amostra de pacientes transplantados analisada.

| Deltas (Δ) | Δ PS | | Δ NIC | | Δ ISG | | Δ IP | |
|---------------------|-------------|-------|--------------|-------|--------------|--------|-------------|-------|
| | Rs | P | Rs | P | Rs | P | Rs | P |
| Creatinina | 0,32 | 0,080 | 0,20 | 0,273 | 0,39 | 0,049* | -0,20 | 0,279 |
| Potássio | -0,11 | 0,551 | -0,24 | 0,191 | -0,10 | 0,587 | -0,10 | 0,579 |
| Hemoglobina | -0,23 | 0,216 | -0,06 | 0,743 | 0,08 | 0,645 | 0,03 | 0,859 |
| Hematócrito | -0,18 | 0,324 | 0,01 | 0,987 | 0,15 | 0,409 | 0,03 | 0,873 |
| Leucócitos | 0,19 | 0,300 | 0,05 | 0,775 | 0,44 | 0,013* | -0,02 | 0,879 |
| Plaqueta | 0,05 | 0,778 | 0,14 | 0,460 | -0,17 | 0,363 | -0,09 | 0,612 |
| Glicemia | -0,29 | 0,115 | 0,02 | 0,889 | -0,14 | 0,439 | 0,20 | 0,276 |
| Ácido úrico | 0,37 | 0,056 | 0,30 | 0,127 | 0,01 | 0,964 | 0,28 | 0,154 |

Rs = coeficiente de correlação de Spearman *Correlação entre os deltas estatisticamente significativa ($P < 0,05$). Tamanho amostral = 30.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência da doença renal crônica aumenta a cada ano. Portanto a população de transplantados renais acompanha esse crescimento. Já existem estudos que associam a presença de doença periodontal à piora na função renal, contudo, foram encontrados poucos estudos que avaliem os achados clínicos relacionados ao tratamento periodontal dessa população. Os achados desta pesquisa sugerem que o tratamento periodontal não cirúrgico foi associado a redução na taxa de creatinina sérica, o que sugere melhora na taxa de filtração glomerular. Houve correlação direta entre o índice de sangramento gengival e a taxa de creatinina sérica e contagem de leucócitos. Esses achados sugerem que o tratamento periodontal não cirúrgico influenciou nos resultados dos exames laboratoriais em transplantados renais, portanto, são necessários estudos com populações maiores e maior tempo de acompanhamento para melhor elucidar essa associação.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2009-2016). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XXII, n. 4, 2016.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XXIII, n. 4, 2017.
- AHMED, M. M.. Association of renal failure with thyroid dysfunction: a retrospective cohort study. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 25, n. 5, p. 1017-25, 2014.
- AIMETTI, M. et al. Non-surgical periodontal therapy of cyclosporin. A gingival overgrowth in organ transplant patients. Clinical results at 12 months. **Minerva Stomatol**, v.54, n.5, p.311-9, 2005.
- BLACH, A., et al. The Influence of chronic periodontitis on sérum TNF- α , IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. **Clin Transplant**, v.23, n.2, p.213-219, 2009.
- BOVER, J. et al. Vitamin d, vitamin d receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. **Nefrologia**, v. 35, n. 1, p.28-41, 2015.
- FERGUSON, T.W; TANGRI, N.; RIGATTO, C.; KOMENDA, P.; Cost-effective treatment modalities for reducing morbidity associated with chronic kidney disease. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, v.15, n.2, p.243-52, 2015.
- FIEBIGER W.; MITTERBAUER, C.; OBERBAUER, R. Health-related quality of life outcomes after kidney transplantation. **Health Qual Life Outcomes**, v.2, n.2, p.1-6, 2004.
- HILL, N.R., et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. **Plos One**, v.11, n.7, p.e0158765, 2016.
- JAGASIA, M.H., *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease:I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.21, n.3, p.389-401, 2015.
- KANTARCI, A. et al. Clinical Effects of Periodontal Therapy on the Severity of Cyclosporin A-induced Gingival Hyperplasia. **J Periodontol**, v.70, n.6, p. 587-593, 1999.
- KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v.9, n. Suppl 3, p.S16–S18, 2009.
- KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney inter**, v.3, n.Suppl. p. 1-150, 2013.

LIMA, A.F.C.; GUALDA, D.M.R. Reflexão sobre a qualidade de vida do cliente renal crônico submetido à hemodiálise. **Rev Nursing**, v.3, n.30, p. 20-3, 2000.

National Institutes of Health. [Internet]. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. U.S. Renal Data System. 2009 USRDS Annual. cited 2010 Feb 14. Available from: <<http://www.usrds.org>>

PEJCIC, A. et al. Effect of Periodontal Treatment in Renal Transplant Recipients. **Med Princ Pract**, v.23, n.2, p.149-153, 2014.

PEREIRA-LOPES, O., *et al.*, Periodontal inflammation in renal transplant recipients receiving Everolimus or Tacrolimus – preliminar results. **Oral Diseases**, v.19, n.7, p.666-672, 2013.

ROMAGNANI, P. et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*, v. 23, n.3, p.170-88, 2017.

SESSO, R. et al. Relatório do censo brasileiro de diálise, 2008. **J Bras Nefrol**, v.30, n.4, p.233-8, 2008.

SHAQMAN, M., *et al.* Periodontitis and Inflammatory Markers in Transplant Recipients. **J Periodontol**, v.81, n.5, p. 666-672, 2010.

SESSO, R.C., *et al.* Brazilian dialysis census, 2009. **J Bras Nefrol**, v.32, n.4, p.374-8, 2010.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Censo de diálise SBN 2013**. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>. Acesso em: 16/12/2014.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. **SBN informa: Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Nefrologia**. Ano 25. Número 114, Abril Maio Junho 2018. Disponível em: <https://sbn.org.br/app/uploads/sbninforma114-2.pdf>. Acessado em: 15/11/2018.

TONELLI, M., et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared with Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. **American Journal of Transplantation**, v. 11, p.2093-2109.

WEBSTER, A.C., et al. Chronic Kidney Disease. **Lancet**, v.25, n.389, p.1238-1252, 2017.

WOLFE, R.A., *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **N Engl J Med**, v.341, n.23, p.1725-30, 1999.

APÊNDICE I: FICHA CLÍNICA

DATA DA AVALIAÇÃO: ____/____/____

1. Identificação do Participante:

Nome: _____ Sexo: ()F ()M

Idade: _____ Data de Nascimento ____/____/____ Renda bruta: _____

Município que reside: _____ Telefone: _____

Última visita ao dentista: _____ Procedimento: executado _____

Já Fumou: _____ Durante quantos anos: _____ Ano que parou: _____

Já usou bebidas alcoólicas: _____ Durante quantos anos: _____ Ano que parou: _____

2. Considerações sistêmicas:

Doença de Base: _____

Epilepsia: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI

Problema cardíaco: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI Qual: _____

Hipertensão: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI PA: _____

Asma: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI

Diabetes: ()SIM ()NÃO ()NÃO SEI

Ano de descoberta da doença renal: _____ Tempo de transplante: _____

Doador () Vivo () Falecido

Outras doenças: _____

Infecção anterior: Local _____ Medicamento usado: _____ Data: ____/____/____

Medicamentos em uso (colocar posologia):

3. Considerações Odontológicas:

Quantas vezes escova os dentes por dia? _____

Faz uso de fio ou fita dental? () SIM () NÃO Frequência: _____

Higiene oral? () Boa () Regular () Deficiente

Uso de prótese dentária: () SIM () NÃO

Tipo de prótese: Superior () Total () Parcial () Removível () Fixa

Inferior: () Total () Parcial () Removível () Fixa

4. Dados odontológicos:

Presença de cálculo: () SIM () NÃO

CPOD C () P () O ()

Alteração em tecido mole: : () SIM () NÃO

Se sim, qual: _____ Em que região: _____

5. Dados laboratoriais: (no máximo 7 dias antes/após): ____/____/____

Nível de Tracolimus (FK) _____;

Cálcio/ Fósforo/ Potássio ____/____/____;

Hemoglobina/Hematócrito ____/____;

Leucócitos _____;

Plaquetas _____;

Glicemia em jejum _____;

Triglicérides/ Colesterol total ____/____;

TGO/ TGP ____/____;

Creatinina _____;

Ureia _____;

Ácido Úrico _____.

ODONTOGRAMA

Data: ____/____/____

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |

Índice de placa (O’Leary et al., 1972): (Número de faces coradas/número total de dentes x 4)
x 100

1ª avaliação: Data _____ IP: _____

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Índice de placa (O’Leary et al., 1972): (Número de faces coradas/número total de dentes x 4)
x 100

2ª avaliação: Data _____ IP: _____

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 48 | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Índice Gengival (Ainamo & Bay, 1975) (n° de faces com sangramento/número de dentes x6)
x 100 IG 1: _____ IG 2: _____

APÊNDICE II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa intitulada **ASSOCIAÇÃO DA CONDIÇÃO ORAL A BIOMARCADORES SÉRICOS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**. Essa pesquisa será realizada em várias etapas. Primeiramente será lido esse termo que será confeccionado em duas vias e deverá ser rubricado em todas as páginas pelo pesquisador responsável ou assistente e por você caso queira participar do estudo. Será preenchido um questionário com informações socioeconômicas suas e resultados de exames laboratoriais (exames sanguíneos) que são realizados bimestralmente durante sua avaliação de rotina pós-transplante. Será requerido ao laboratório que remova um tubo a mais para que sejam avaliadas substâncias no seu sangue que demonstrem a presença de inflamação (biomarcadores). Além disso informações sobre sua condição bucal será colhida em um segundo momento no consultório odontológico presente no Hospital Universitário Presidente Dutra. Iremos observar se você possui doença periodontal, que é uma doença dos tecidos ao redor do dente e que pode interferir na sua saúde sistêmica. Para avaliar a doença periodontal vamos usar uma sonda milimetrada que é um instrumental que possui uma “régua” na sua extremidade e permite avaliarmos se você possui bolsa, sangramento ou perda de tecidos periodontais. Após avaliação, caso você tenha cálculo ou tártaro será realizada raspagem com curetas de gracey ou seja “limpeza” ou remoção do tártaro com um instrumento metálico. Antes da realização do procedimento seu nefrologista será comunicado e um parecer pedindo autorização será confeccionado. Sessenta e 120 dias após a realização da raspagem você será convidado a um novo exame para avaliarmos se sua condição periodontal melhorou e seus exames laboratoriais serão avaliados novamente. Vamos avaliar também se você possui cárie, alterações no tecido mole da boca, ou necessidade de tratamento de canal ou exodontia (extração dental). Caso seja necessário avaliar a regressão de alguma lesão em tecido mole poder é ser utilizada fotografia, caso você autorize. Você poderá desistir do estudo a qualquer momento. Esse estudo possui riscos em relação a confidencialidade dos dados e constrangimento durante as perguntas, assim como riscos relacionados à sua condição sistêmica (aumento ou queda da pressão ou glicemia durante o atendimento), sangramento após a raspagem. Para minimizar os riscos você será atendidos a nível hospitalar, antes do atendimento será requerido parecer médico sobre a sua condição sistêmica (se está compensado). No dia do atendimento será aferida a pressão arterial. Em relação à confidencialidade dos dados os pesquisadores se comprometem a manter sigilo e usar de forma anonimizada apenas para fins científicos e para própria informação dos participantes ao final da pesquisa. Caso algum questionamento lhe cause constrangimento poderá se recusar a responder a qualquer momento. Como benefício esse estudo lhe fornecerá tratamento odontológico, possível a estrutura do Hospital. Possível melhora nos

2/2

níveis glicêmicos caso você seja diabético. O conhecimento da condição de saúde bucal e possível influência na condição sistêmica. Esse estudo será conduzido pelo pesquisador assistente Danila Lorena Nunes dos Santos (2109-1197) e Pesquisador Responsável Antônio Luiz Amaral Pereira (3272-8577).

Data: _____, _____, _____

Assinatura do participante da pesquisa: _____

Assinatura do Pesquisador Assistente: _____

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____

APÊNDICE III: COVER LETTER CAPÍTULO I



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA**



May 13th 2018

Dear editor of Oral diseases,

We would like to submit the manuscript titled "**Periodontal condition related to systemic changes in the renal transplant: systematic review of the literature**" to the Oral diseases editorial board.

The objective of our study was to evaluate whether oral diseases have a relationship on renal transplantation and/or graft function, with the aid of a systematic review of the literature. Renal transplant recipients undergo immunosuppressive therapy throughout life to prevent the rejection process. These drugs are associated with oral changes, such as gingival hyperplasia (Schmalz et al., 2016), and opportunistic infections, such as candidiasis and herpes (Rosa-García et al., 2005). Other oral changes were also found in these patients, such as periodontal disease (Schmalz et al., 2016) or salivary changes (Bots et al., 2007).

Electronic research was conducted considering articles published until August 2018 from the PubMed/Medline databases; Scopus, Science Direct and CENTRAL. Initially, the study was conducted in PubMed/Medline using the following descriptors: "kidney transplantation", "chronic renal failure", "oral health", "periodontal diseases", "periodontitis", "chronic periodontitis", "gingival hyperplasia" , "gingivitis" and "dental caries". Descriptors were searched in English and Spanish.

We declare that the article is original and is not being submitted to another journal at the same time. We also certify that the authors cited in the article participated in its design, conduction or analysis. This article has no conflict of interest and no source of grant or other support exists. The authors appeal to the editors to have the page charges waived.

ANEXO I: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Condição Oral e Biomarcadores Séricos em Pacientes Transplantados Renais

Pesquisador: Antonio Luiz Amaral Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55991616.6.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.572.392

Apresentação do Projeto:

Vários estudos associam a doença periodontal a doenças sistêmicas, tais como diabetes mellitus, doença cardiovascular, artrite reumatoide, doenças respiratórias e doença renal crônica. O objetivo do trabalho é avaliar a condição oral e biomarcadores séricos em pacientes transplantados renais após terapia periodontal não cirúrgica. Trata-se de um estudo de intervenção do tipo caso-controle, de Junho de 2016 a Junho de 2018, com aproximadamente 150 indivíduos transplantados renais do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra, da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil. Os pacientes serão de ambos os sexos, na faixa etária de 18 a 65 anos, que possuam de 6 a 24 meses da realização de transplante. Serão excluídos os pacientes que se recusem a participar da pesquisa, usuários de aparelho ortodôntico e aqueles que não comparecerem à consulta odontológica. Primeiramente será realizada a entrevista para explicar os objetivos do estudo e os pacientes assinarão termo de consentimento livre e esclarecido. O paciente comparecerá a duas consultas para a realização da avaliação odontológica e tratamento

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



Continuação do Parecer: 1.572.362

periodontal não cirúrgico. A condição oral será verificada por meio do CPO-D, exame periodontal e alterações na mucosa. Os resultados dos seguintes exames laboratoriais serão obtidos dos prontuários dos pacientes: diurese, fk (tacrolimus) /prednisona/mps, creatinina/uréia, sódio/potássio/magnésio, Hemoglobina/Hematócrito, glóbulos brancos/plaquetas, diferencial, glicose, antes e após o tratamento periodontal, respeitando o intervalo máximo de 7 dias entre a avaliação da condição periodontal e a coleta de sangue. Será realizada a análise comparativa entre os grupos (teste T independente ou Mann-whitney) e no mesmo grupo entre os dois tempos (Teste T pareado ou teste de Wilcoxon) com nível de significância de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

O objetivo do trabalho será avaliar a condição oral e biomarcadores séricos em pacientes transplantados renais após terapia periodontal não cirúrgica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar possível relação entre a condição periodontal e biomarcadores séricos.
- Relacionar a condição oral de pacientes transplantados renais ao uso de imunossupressores.
- Relacionar a condição oral de pacientes transplantados renais ao tempo de transplante e ao doador (vivo ou falecido).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Os participantes da pesquisa são pacientes transplantados, então além dos riscos de confidencialidade dos dados e constrangimento durante as perguntas existem riscos relacionados à sua condição sistêmica, porém, devido serem renais crônicos submetidos a transplante renal a grande maioria são pacientes hipertensos e diabéticos controlados. Para minimizar os riscos os pacientes serão atendidos a nível hospitalar, antes do atendimento será requerido parecer médico

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 1.572.382

sobre a condição sistêmica do paciente (se está compensado). No dia do atendimento será aferida a pressão arterial e profilaxia antibiótica prévia ao tratamento periodontal não cirúrgico (raspagem supra e subgingival) será realizada (Sonis et al., 1996). Em relação à confidencialidade dos dados os pesquisadores se comprometem a manter sigilo e usar de forma anonimizada apenas para fins científicos e para própria informação dos participantes ao final da pesquisa. Para minimizar o risco em relação ao constrangimento será adicionado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a seguinte frase "Caro paciente, se algum questionamento lhe causar constrangimento poderá se recusar a responder a qualquer momento".

Benefícios

Essa pesquisa trará como benefício direto aos pacientes o fato de obter o diagnóstico da condição periodontal sendo encaminhados ao tratamento odontológico. Constata-se na literatura a possível relação da periodontite com doenças sistêmicas, então um segundo benefício direto seria melhora no controle das taxas glicêmicas. Como benefícios indiretos seria o conhecimento da condição de saúde bucal de pacientes transplantados renais e da possível influência na condição sistêmica. Dessa forma será possível planejar ações de saúde bucal para esse grupo em específico e despertar interesse na condição oral destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo visa avaliar a possível relação entre a doença periodontal e biomarcadores presentes em amostras de sangue em pacientes transplantados renais, sendo este assunto de grande interesse clínico e científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão presentes e de acordo com a resolução CNS 466/12.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| | | | |
|--|----------------------------|--------------------------------|--|
| Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho | | | |
| Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética | CEP: 65.060-040 | | |
| UF: MA | Município: SAO LUIS | | |
| Telefone: (98)3272-8708 | Fax: (98)3272-8708 | E-mail: cepufma@ufma.br | |

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO UFMA



Continuação do Parecer: 1.572.362

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|--------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_707254.pdf | 03/05/2016 19:08:28 | | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto.pdf | 03/05/2016 19:07:54 | Danila Lorena Nunes dos Santos | Aceito |
| Outros | Declaracao_de_liberaçao_do_local.pdf | 28/04/2016 12:13:50 | Danila Lorena Nunes dos Santos | Aceito |
| Orçamento | Orcamento.docx | 28/04/2016 12:13:16 | Danila Lorena Nunes dos Santos | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido.docx | 28/04/2016 12:12:37 | Danila Lorena Nunes dos Santos | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_de_pesquisa_pdf.pdf | 28/04/2016 12:12:24 | Danila Lorena Nunes dos Santos | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_de_pesquisa_doc.docx | 28/04/2016 12:12:11 | Danila Lorena Nunes dos Santos | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 02 de Junho de 2016

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

ANEXO II: NORMAS PARA SUBMISSÃO NA REVISTA ORAL DISEASE

As Doenças Orais também aderem à definição de autoria criada pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). De acordo com os critérios de autoria do ICMJE devem ser baseados em 1) contribuições substanciais para a concepção e concepção ou aquisição de dados ou análise e interpretação de dados, 2) elaboração do artigo ou revisão crítica para conteúdo intelectual importante e 3) aprovação final de a versão a ser publicada. Os autores devem atender às condições 1, 2 e 3. É um requisito que o autor correspondente apresente uma breve descrição da contribuição de cada indivíduo para a pesquisa e sua publicação.

Siglas : doença renal crônica (DRC)

Todos os autores que desejarem enviar seu trabalho OnlineOpen deverão preencher o formulário de pagamento disponível em nosso site:

Os manuscritos devem ser carregados como arquivos Word (.doc / .docx) ou Rich Text Format (.rft) (não protegidos contra gravação), além de arquivos de figura separados.

No arquivo de texto, faça referência a figuras como, por exemplo, "Figura 1", "Figura 2", etc.

3.1. Começando

Inicie o seu navegador da Web (os navegadores suportados incluem o Internet Explorer 5.5 ou superior, o Safari 1.2.4 ou o Firefox 1.0.4 ou superior) e acesse o site de envio on-line da revista: <http://mc.manuscriptcentral.com/odi>

Faça o login ou, se você é um novo usuário, clique em 'registrar aqui'.

Se você está se registrando como um novo usuário.

- Depois de clicar em "registrar aqui", insira seu nome e informações de e-mail e clique em "Avançar". Suas informações de email são muito importantes.

- Digite suas informações de instituição e endereço, conforme apropriado, e clique em "Avançar".

- Digite um ID de usuário e senha de sua escolha (recomendamos usar seu endereço de e-mail como seu ID de usuário) e, em seguida, selecione suas áreas de especialização. Clique em "Concluir".

Se você está registrado como usuário, mas esqueceu seus detalhes de login, insira seu endereço de e-mail em 'Ajuda da senha'. O sistema enviará a você um ID de usuário automático e uma nova senha temporária.

Faça o login e selecione 'Centro Autor correspondente'.

3.2. Submetendo seu manuscrito

Depois de ter feito o login no 'Centro de Autor Correspondente', envie seu manuscrito clicando no link de submissão em 'Recursos do Autor'.

3.9. Submissão de Manuscritos Revistos

Para carregar um manuscrito revisado, localize seu manuscrito em 'Manuscritos com Decisões' e clique em 'Enviar uma Revisão'. Por favor, lembre-se de apagar todos os arquivos antigos enviados quando você fizer o upload do seu manuscrito revisado.

Artigos de Revisão: Doenças Orais comissões de revisão e também recebe críticas não-convidadas. Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises devem seguir as diretrizes do PRISMA, e uma lista de verificação e fluxograma PRISMA deve ser submetida com tais artigos.

5. FORMATO E ESTRUTURA DO MANUSCRITO

5.1. Cobrança de página

Artigos que excedam 6 páginas publicadas, incluindo página de rosto, resumo, referências, legendas de tabela / figura e tabelas e figuras, estão sujeitos a uma taxa de GBP70 por página adicional. Como um guia, uma página publicada é de aproximadamente 850 palavras ou duas a quatro pequenas tabelas / figuras. Material suplementar adicional (incluindo texto e figuras), que não se enquadra nos limites da página, pode ser publicado online apenas como informação de apoio.

5.2. Formato

Idioma: Os autores devem escrever seus manuscritos em inglês britânico usando um estilo de fácil leitura. Os autores cuja língua nativa não é o inglês devem ter um falante nativo de inglês para ler e corrigir seu manuscrito. A ortografia e a fraseologia devem obedecer ao padrão de uso britânico e devem ser consistentes em todo o artigo. Uma lista de fornecedores independentes de serviços de edição pode ser encontrada em http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. Todos os serviços são pagos e organizados pelo autor, e o uso de um desses serviços não garante a aceitação ou preferência pela publicação.

Apresentação: Os autores devem prestar atenção especial à apresentação de suas descobertas, para que possam ser comunicadas com clareza. O histórico e as hipóteses subjacentes ao estudo, bem como suas principais conclusões, devem ser claramente explicados. Títulos e resumos, especialmente, devem ser escritos em linguagem que seja prontamente inteligível para qualquer cientista.

Jargão técnico: deve ser evitado tanto quanto possível e claramente explicado onde seu uso é inevitável.

Abreviações: As Doenças Bucais aderem às convenções descritas em Unidades, Símbolos e Abreviaturas: Um Guia para Editores e Autores Médicos e Científicos. Abreviaturas não padrão devem ser usadas três ou mais vezes e escritas completamente no texto quando usadas pela primeira vez.

5.3. Estrutura: Todos os artigos submetidos a Doenças Orais devem incluir:

Folha de rosto

Resumo estruturado (revisões não precisam incluir um resumo estruturado)

Texto principal

Referências

(Figuras)

(Legendas das Figuras)

(Tabelas)

Página de rosto: deve fazer parte do manuscrito carregado para revisão e incluir:

Um título com no máximo 100 caracteres, incluindo espaços

Um título em execução de no máximo 50 caracteres

3-6 palavras-chave

Nomes completos e instituições para cada autor

Nome, endereço, endereço de e-mail e número de fax do autor correspondente

Data de envio (e revisão / reenvio)

Resumo: está limitado a 200 palavras e não deve conter abreviaturas. O resumo deve ser incluído no documento do manuscrito carregado para análise, bem como separadamente, quando especificado no processo de submissão. O resumo deve transmitir o propósito e a mensagem essencial do artigo, de forma abreviada, sob:

Objetivos),

Assunto (s) (ou Materiais) e Métodos,

Resultados,

Conclusões (s).

O Texto Principal dos Artigos Originais de Pesquisa deve ser organizado da seguinte

Introdução: deve ser focado, delineando as origens históricas ou lógicas do estudo e não resumir os resultados; revisões exaustivas da literatura são inadequadas. Deve fechar com a declaração explícita dos objetivos específicos da investigação.

Materiais e Métodos devem conter detalhes suficientes para que, em combinação com as referências citadas, todos os ensaios clínicos e experimentos relatados possam ser totalmente reproduzidos. Como condição de publicação, os autores são obrigados a disponibilizar materiais e métodos livremente disponíveis para pesquisadores acadêmicos para seu próprio uso. Isso inclui anticorpos e as construções usadas para fazer animais transgênicos, embora não os próprios animais. Outros conjuntos de dados de apoio devem ser disponibilizados na data de publicação diretamente dos autores.

Resultados: deve apresentar as observações com referência mínima à literatura anterior ou a possíveis interpretações.

Discussão: geralmente pode começar com um breve resumo das principais conclusões, mas a repetição de partes do resumo ou das seções de resultados deve ser evitada. A seção deve terminar com uma breve conclusão e um comentário sobre a relevância clínica potencial dos resultados. As declarações e a interpretação dos dados devem ser adequadamente apoiadas por referências originais.

Agradecimentos: Devem ser usados para fornecer informações sobre fontes de financiamento para a pesquisa, qualquer potencial conflito de interesse e para reconhecer os contribuintes do estudo que não se qualificam como autores. Todas as fontes de apoio financeiro institucional, privado e corporativo para o trabalho dentro do manuscrito devem ser plenamente reconhecidas, e quaisquer potenciais titulares de subsídios devem ser listados. Os agradecimentos devem ser breves e não devem ser incluídos graças aos árbitros e editores anônimos. Onde as pessoas são reconhecidas, uma carta de apresentação que demonstre seu consentimento deve ser fornecida.

5.4. Referências

As referências devem ser preparadas de acordo com o Manual de Publicação da American Psychological Association (6ª edição). Isso significa que as citações no texto devem seguir o método da data do autor, segundo o qual o sobrenome do autor e o ano de publicação da fonte devem aparecer no texto, por exemplo, (Jones, 1998). Para referências com três a cinco

autores, todos os autores devem ser listados apenas na primeira ocorrência da citação no texto, e em ocorrências subsequentes no texto, apenas o primeiro autor deve ser listado, seguido por "et al.". A lista de referências completa deve aparecer em ordem alfabética pelo nome no final do artigo.

Uma amostra das entradas mais comuns nas listas de referência aparece abaixo. Por favor, note que um DOI deve ser fornecido para todas as referências, quando disponíveis. Para mais informações sobre o estilo de referência da APA, consulte o site da APA. Observe que, para artigos de periódicos, os números de edições não são incluídos, a menos que cada edição do volume comece com a página um.

Artigo de jornal

Exemplo de referência com 2 a 7 autores

Beers, S.R. & De Bellis, M. D. (2002). Função neuropsicológica em crianças com transtorno de estresse pós-traumático relacionado a maus-tratos. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 483-486. doi: 10.1176 / appi.ajp.159.3.483

Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Dia, B.L., Castellote, J.M., White, S., & Frith, U. (2003). Teorias da dislexia do desenvolvimento: percepções de um estudo de caso múltiplo de adultos disléxicos. *Brain*, 126 (4), 841-865. doi: 10.1093 / brain / awg076

Exemplo de referência com mais de 7 autores

Rutter, M., Caspi, A., Fergusson, D., Horwood, L.J., Goodman, R., Maughan, B.,... Carroll, J. (2004). Diferenças entre os sexos na incapacidade de leitura no desenvolvimento: Novas descobertas de quatro estudos epidemiológicos. *Jornal da Associação Médica Americana*, 291 (16), 2007–2012. doi: 10.1001 / jama.291.16.2007

Edição do livro

Bradley-Johnson, S. (1994). Avaliação psicoeducacional de alunos com deficiências visuais ou cegos: Infância até o ensino médio (2ª ed.). Austin, TX: Pro-ed.

5.5. Tabelas, Figuras e Lendas de Figuras

Figuras: Todas as figuras e ilustrações devem ser fornecidas em formato eletrônico. Por favor, salve gráficos vetoriais (por exemplo, linha de arte) em Encapsulated Postscript Format (EPS) e arquivos de bitmap (por exemplo, meios-tons) ou imagens clínicas ou in vitro em Tagged Image Format (TIFF).

Informações detalhadas sobre nossos padrões de ilustração digital podem ser encontradas em <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Verifique sua arte eletrônica antes de enviá-la:
<http://authorservices.wiley.com/bauthor/eachecklist.asp>.

Figuras desnecessárias e partes (painéis) de figuras devem ser evitadas: dados apresentados em pequenas tabelas ou histogramas, por exemplo, geralmente podem ser declarados brevemente no texto. As figuras não devem conter mais de um painel, a menos que as partes estejam conectadas logicamente.

Figuras divididas em partes devem ser rotuladas com letra minúscula, negrito, letra romana, a, b e assim por diante, no mesmo tipo de tamanho usado em qualquer outro lugar na figura. As letras nas figuras devem ser em letras minúsculas, com a primeira letra maiúscula. As unidades devem ter um único espaço entre o número e a unidade e seguir a nomenclatura SI comum a um determinado campo. Unidades e abreviaturas incomuns devem ser soletradas por completo ou definidas na legenda. Barras de escala devem ser usadas em vez de fatores de ampliação, com o comprimento da barra definido na legenda, e não na própria barra. Em geral, sugestões visuais (nas próprias figuras) são preferidas para explicações verbais na legenda (por exemplo, linha quebrada, triângulos vermelhos abertos, etc.).

Diretrizes para submissões de cobertura

Se você gostaria de enviar sugestões de trabalhos relacionados ao seu manuscrito para serem considerados na capa da revista, siga estas diretrizes gerais.

Resumos de Vídeo

Dê vida à sua pesquisa criando um resumo de vídeo para o seu artigo! A Wiley faz parceria com a Research Square para oferecer um serviço de resumos de vídeo produzidos profissionalmente. Saiba mais sobre resumos de vídeos em www.wileyauthors.com/videoabstracts e adquira o seu artigo em <https://www.researchsquare.com/wiley/> ou através do seu Painel de Serviços de Autor. Se você tiver alguma dúvida, encaminhe-os para videoabstracts@wiley.com.

6. APÓS A ACEITAÇÃO

Após a aceitação de um artigo para publicação, o manuscrito será encaminhado ao Editor de Produção responsável pela produção da revista.

Correções de prova

O autor correspondente receberá um alerta por e-mail contendo um link para um site. Um endereço de e-mail de trabalho deve, portanto, ser fornecido para o autor correspondente. A prova pode ser baixada como um arquivo PDF (formato de documento portátil) deste site.

O Acrobat Reader será necessário para ler este arquivo. Este software pode ser baixado (gratuitamente) no seguinte site: www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html. Isso permitirá que o arquivo seja aberto, lido na tela e impresso para que quaisquer correções sejam adicionadas. Mais instruções serão enviadas com a prova. Provas impressas serão postadas se nenhum endereço de e-mail estiver disponível; na sua ausência, solicite que um colega acesse seu e-mail para recuperar as provas.

As provas devem ser devolvidas ao Editor de Produção dentro de três dias após o recebimento.

Como as alterações nas provas são caras, pedimos que você só corrija os erros de composição. Alterações excessivas feitas pelo autor nas provas, excluindo erros de digitação, serão cobradas separadamente. Exceto em circunstâncias excepcionais, todas as ilustrações são mantidas pelo editor. Por favor, note que o autor é responsável por todas as declarações feitas em seu trabalho, incluindo as alterações feitas pelo editor de texto.

Visão inicial (publicação antes da impressão)

As doenças orais são cobertas pelo serviço Early View da Wiley-Blackwell. Os artigos Early View são artigos completos de texto completo publicados on-line antes de sua publicação em um número impresso. Os artigos da Early View são completos e finais. Eles foram totalmente revisados, revisados e editados para publicação, e as correções finais dos autores foram incorporadas. Por estarem em forma final, nenhuma alteração pode ser feita após a publicação on-line. A natureza dos artigos Early View significa que eles ainda não têm volume, edição ou números de páginas, portanto, os artigos Early View não podem ser citados da maneira tradicional. Eles recebem, portanto, um Digital Object Identifier (DOI), que permite que o artigo seja citado e rastreado antes de ser alocado para um problema. Após a publicação impressa, o DOI permanece válido e pode continuar sendo usado para citar e acessar o artigo.

Serviços de Autor

O rastreamento de produção on-line está disponível para o seu artigo depois de ser aceito, registrando-se nos Serviços de Autor da Wiley-Blackwell.