

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

MARINA CENTENO MAZOTI

NÍVEIS DE VITAMINA D – 25(OH)D – E PARÂMETROS PERIODONTAIS EM  
DOENTES RENAIIS CRÔNICOS

Porto Alegre

2018

MARINA CENTENO MAZOTI

NÍVEIS DE VITAMINA D – 25(OH)D – E PARÂMETROS PERIODONTAIS EM  
DOENTES RENAIIS CRÔNICOS

Trabalho de conclusão de curso de graduação  
apresentado à Faculdade de Odontologia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como  
requisito obrigatório para a obtenção do título de  
Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Fiorini

Porto Alegre

2018

## CIP - Catalogação na Publicação

Mazoti, Marina Centeno

NÍVEIS DE VITAMINA D - 25(OH)D - E PARÂMETROS  
PERIODONTAIS EM DOENTES RENAIIS CRÔNICOS / Marina  
Centeno Mazoti. -- 2018.

43 f.

Orientador: Tiago Fiorini.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Odontologia, Curso de Odontologia, Porto Alegre,  
BR-RS, 2018.

1. Vitamina D. 2. Doença Periodontal. 3. Doença  
Renal Crônica. I. Fiorini, Tiago, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Lisiane e Luis Telmo, por serem a base de tudo aquilo que sou e que conquistei até hoje e por terem me educado com tamanha dedicação e afeto. À minha mãe, agradeço imensamente por ser tão amiga, companheira e confidente. Mãe, obrigada por todas as vezes que eu precisei de um colo e tu estavas ali, sempre com o teu bom humor característico que em alguns minutos me faz esquecer o que me aflige. Obrigada pelo incentivo e por nunca deixar de acreditar em mim; por me ajudar diariamente e tornar os últimos cinco anos mais leves. Muito obrigada por ser bem do jeitinho que tu és, não sei o que seria de mim se tu não estivesse comigo. Ao meu pai, agradeço por ser a pessoa mais positiva do mundo quando se trata de mim, sempre me fazendo acreditar que tudo ia dar certo e que não havia motivo para preocupação. Pai, obrigada por cuidar tão bem da nossa família e por estar sempre disposto a fazer de tudo por nós quatro; por todos os pequenos gestos, até mesmo as caronas, que fizeram o percurso da graduação ser mais fácil e mais feliz. Obrigada por ser um exemplo de pessoa e de profissional, me ensinando que a humildade é o valor mais importante que eu devo levar comigo. Grande parte dos meus princípios e da minha personalidade eu devo a ti.

À minha irmã, Luisa, por ser um anjo em forma de menina e por trazer tanta vida para os meus dias. Agradeço por todo o amor que me dá, por tudo que me ensina sobre o mundo e por demonstrar uma maturidade que tanto me orgulha. Obrigada por me mostrar o que é o amor entre irmãos e por me fazer entender o que é ter um pedaço do meu coração caminhando por aí.

Aos meus avós maternos, Sonia e Silvio, por acompanharem de perto a minha trajetória e sempre me impulsionarem a ser uma pessoa melhor. Muito obrigada por todo o carinho que vocês têm comigo, por terem me apoiado em cada passo que dei até hoje e pelos incontáveis mimos que sempre me deram. Obrigada por demonstrarem tamanho interesse pela minha formação e por sempre se fazerem presentes em todos os momentos desses cinco anos.

Aos meus avós paternos, Margarete e Luiz Telmo, por mesmo de longe participarem ativamente de todas as minhas vitórias, com todo o amor e dedicação que tanto demonstram em cada simples gesto. Obrigada por tudo que me ensinam desde pequena e pelo importante papel que vocês desempenharam na formação do meu caráter. Muito obrigada por não medirem esforços para me apoiar na graduação e por fazerem de tudo que estava ao seu alcance para que esses cinco anos fossem muito especiais para mim.

Aos demais familiares: bisavó Ivone; tios Juliano, Fabiana e Nicole; dindos João Carlos, Letícia, Daniela e Felipe; primos Víctor e Lorenzo; e prima Betina, por acompanharem a minha trajetória e vibrarem comigo em todas as conquistas até aqui, de forma muito carinhosa e digna de minha eterna gratidão. Um agradecimento especial à minha dinda Daniela, que esteve sempre bem de perto apoiando e incentivando com todo o seu entusiasmo. Dani, obrigada pelos conselhos, por sempre me colocar para cima quando foi preciso e por toda a empolgação que tu carregas contigo em cada vitória minha que compartilhamos.

Ao meu namorado e melhor amigo Vinícius, que desde o segundo semestre da minha graduação compartilhou comigo absolutamente todos os momentos. Vini, muito obrigada por toda a atenção que tu me deste nesses cinco anos e por ser tão carinhoso sempre. Teu auxílio, desde as provas, as clínicas e até o TCC, foi essencial. Obrigada pelo ombro amigo, pelas conversas odontológicas sempre tão produtivas e por ser meu braço direito nesse momento importante e tão especial da minha vida.

Às minhas amigas da graduação, o meu carinho e agradecimento por terem feito os dias mais divertidos e por dividirem comigo as angústias e as alegrias que esses anos nos trouxeram. Graças a vocês, a rotina tornou-se mais fácil e acima de tudo, mais prazerosa. Em especial, minha gratidão à minha dupla e amiga Thaise Grisa, por desde o meu primeiro dia na faculdade ter me acolhido e desde então ter sido minha companheira nesse percurso. Muito obrigada por ser aquela com quem posso conversar sobre qualquer assunto, em quem posso confiar, com quem dei a maior parte dos sorrisos e quem eu quero levar para a vida toda.

Aos meus amigos da vida, por estarem sempre presentes independente da distância, da correria, dos compromissos ou de qualquer circunstância. Vocês foram muito importantes ao longo desses cinco anos, cada um do seu jeito e contribuindo da sua maneira. Só tenho motivos para agradecer pela amizade e por tê-los comigo há tanto tempo.

Ao meu orientador, Tiago Fiorini, por todas as oportunidades dadas ao longo do curso, desde a tutoria na Clínica I até o TCC. Tiago, obrigada pela grande contribuição na minha formação, por tudo que tu me ensinaste e vem ensinando até aqui. Muito obrigada por disponibilizar o teu tempo para me orientar nesse trabalho e pela convivência que tivemos nesses dois anos e meio.

Aos professores Eduardo Gaio e Juliano Cavagni, por terem se mostrado acima de professores, dois grandes amigos e dois exemplos de profissionais, os quais contribuíram imensamente para o meu crescimento pessoal e profissional. Vocês, assim como o Tiago, são responsáveis pela minha adoração pela área da periodontia.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, fizeram parte dessa caminhada e tornaram possível essa conquista, o meu sincero agradecimento.

## RESUMO

A vitamina D (vit. D) é um hormônio que desempenha papel chave no metabolismo ósseo e possui propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas. A insuficiência dessa vitamina é um problema de saúde global e relatada como bastante prevalente em doentes renais. Recentemente, observou-se que baixos níveis de vit. D têm sido associados a piores condições periodontais. O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre os níveis séricos de vitamina D – 25(OH)D – e parâmetros periodontais em doentes renais crônicos pré-dialíticos (fases 3, 4 e 5 da doença renal). Foi realizado um estudo transversal observacional com uma amostra de conveniência incluindo 139 doentes renais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Dados sociodemográficos e história médica foram obtidos através da realização de questionário e análise do prontuário hospitalar. Os parâmetros periodontais foram avaliados através de um exame de boca toda por dois examinadores treinados e calibrados. Os níveis de vit. D foram obtidos por quimioluminescência e estratificados em insuficiência (<30ng/mL) e suficiência ( $\geq$ 30ng/mL). Modelos de regressão linear ajustados para possíveis fatores confundidores demonstram que a insuficiência de vit. D está associada de maneira significativa a maiores níveis de profundidade de sondagem -  $\beta(\pm EP) = .313(.148)$ ;  $p=0.037$ . Em relação aos níveis clínicos de inserção, não houve associação estatisticamente significativa com os níveis insuficientes de vit. D -  $\beta(\pm EP) = .193 (.246)$ ;  $p=0.432$ . Conclui-se que em pacientes com doença renal crônica, a insuficiência de vit. D está associada a maior inflamação periodontal.

Palavras- chave: Doença periodontal. Vitamina D. Doença Renal Crônica.

## ABSTRACT

Vitamin D is a hormone that plays a key role in bone metabolism and has anti-inflammatory and antimicrobial properties. Vitamin D insufficiency has been considered a global health problem and is reported as very prevalent among renal patients. Recently, it has been observed that low levels of vitamin D have been associated with worse periodontal conditions. The aim of the present study was to evaluate the association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) and periodontal parameters in pre-dialytic chronic kidney disease (phases 3, 4 and 5). A cross-sectional study was performed with a convenience sample including 139 renal patients from the Hospital de Clínicas of Porto Alegre. Socio-demographic data and medical history were obtained through a questionnaire and analysis of the clinical records. A full-mouth six-sites per tooth periodontal examination was carried out by two calibrated examiners. Vitamin D levels were obtained by chemiluminescence and stratified into insufficiency ( $<30\text{ng / mL}$ ) and sufficiency ( $\geq 30\text{ng / mL}$ ). Linear regression models adjusted for possible confounding factors demonstrate that vitamin D insufficiency is significantly associated with higher levels of periodontal probing depth -  $\beta(\pm\text{EP}) = .313(.148)$ ;  $p=0.037$ . Regarding clinical attachment levels, there was no statistically significant association with the insufficient levels of vitamin -  $\beta(\pm\text{EP}) = .193 (.246)$ ;  $p=0.432$ . It is concluded that in patients with chronic kidney disease, vitamin D insufficiency is associated with greater periodontal inflammation.

Keywords: Periodontal disease. Vitamin D. Chronic Renal Disease.



## **APRESENTAÇÃO**

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

## SUMÁRIO

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>           | <b>9</b>  |
| <b>2 JUSTIFICATIVA</b>        | <b>12</b> |
| <b>3 OBJETIVO</b>             | <b>13</b> |
| <b>4 ARTIGO CIENTÍFICO</b>    | <b>14</b> |
| <b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> | <b>31</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b>            | <b>32</b> |
| <b>APÊNDICE 1</b>             | <b>34</b> |
| <b>APÊNDICE 2</b>             | <b>38</b> |
| <b>APÊNDICE 3</b>             | <b>40</b> |
| <b>ANEXO 1</b>                | <b>42</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são doenças inflamatórias de natureza infecciosa que acometem os tecidos de sustentação e proteção dos dentes, sendo as mais prevalentes a gengivite e a periodontite. A primeira consiste em uma inflamação reversível da gengiva marginal, enquanto a segunda causa a destruição do tecido conjuntivo e ósseo ao redor dos dentes (TATAKIS; KUMAR, 2005) além de ser a principal causa de perda dentária em adultos (ALBANDAR; BRUNELLE; KINGMAN, 1999). Tanto a periodontite quanto a gengivite são causadas por inúmeros microrganismos patogênicos, mas que sozinhos não são capazes de induzir o estabelecimento e progressão dessas doenças; sendo que fatores sociais, comportamentais e genéticos também fazem parte da etiologia (PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005). As bactérias são necessárias para o início da doença, mas a resposta inflamatória do hospedeiro é fator chave para determinar a extensão e severidade da destruição tecidual (VAN DYKE, 2008).

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

A deficiência de vit. D é atualmente um problema de saúde global e associada a maior risco de inúmeras desordens músculo esqueléticas em adultos e crianças, incluindo raquitismo, osteomalácia, fraqueza muscular e osteoporose (ZHOU; GLOWACKI, 2017). Consiste em um pró-hormônio lipossolúvel (VIETH, 2007) que é sintetizado pela pele através da exposição solar e/ou é absorvido pelo intestino se advindo da alimentação, sendo as duas formas metabolizadas no fígado em 25(OH)D (HOLICK, 2008). A maior parte dela é convertida em 1,25(OH)<sub>2</sub>D (forma ativa do pró-hormônio) nos rins, sendo essa hidroxilação estimulada pelo paratormônio (PTH) (POTTELBERGH et al., 2013). A vit. D exerce papel fundamental na regulação do metabolismo ósseo (VIETH, 2007), bem como regula direta e indiretamente a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro, interferindo na proliferação,

diferenciação e função de diversas células imunes (ADAMS et al., 2007; ZITTERMAN, 2003). Níveis de vit. D inadequados vêm sendo associados a inúmeras doenças tais como alguns tipos de câncer, infecções bacterianas, artrite reumatoide, doença de Cröhn, esclerose múltipla, asma, diabetes, doença de Alzheimer e doença renal crônica (GLADE, 2012).

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

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

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

Na última década, a vit. D vem sendo relacionada também à Doença Periodontal. Embora a maioria dos estudos tenha observado uma associação estatisticamente significativa entre a deficiência dessa vitamina e doença periodontal, a literatura sobre o tema permanece controversa. Enquanto estudos buscaram a associação de níveis de vit. D com doença

periodontal em algumas populações incluindo grávidas (BOGGES et al., 2011), idosos (ALSHOUIBI et al., 2013) e fumantes (LEE et al., 2015), em alguns deles a relação inversa foi encontrada (BOGGES et al., 2011; ALSHOUIBI et al., 2013; LEE et al., 2015; BASTOS et al., 2013), ao passo que em outros não houve associação estatisticamente significativa (ANTONOGLOU et al., 2015).

Até o presente momento apenas um estudo com amostra reduzida e delineamento caso-controle (BASTOS et al., 2013) relacionou os níveis séricos de vit. D à periodontite em doentes renais, o qual observou que a hipovitaminose se associa com doença periodontal. Sendo a deficiência e a insuficiência dessa vitamina bastante comuns em portadores de DRC (JEAN; SOUBERBIELLE; CHAZOT, 2017), estudos de maior porte com delineamentos diferentes são necessários para confirmar essa relação.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Níveis inadequados de vit. D têm sido observados em pacientes com DRC e associados a maior severidade de doença periodontal. Até o presente momento, apenas um estudo de caso-controle avaliou os níveis de vit. D nesse tipo de amostra. O estudo dessa relação pode auxiliar na compreensão da patogênese da doença periodontal e indicar novas opções preventivas e terapêuticas da doença.

### **3 OBJETIVO**

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

#### **4 ARTIGO CIENTÍFICO**

O presente trabalho de conclusão de curso está estruturado no formato de um artigo científico intitulado “Níveis de vitamina D – 25(OH)D – e parâmetros periodontais em doentes renais crônicos”, que será submetido ao periódico Brazilian Oral Research.



## NÍVEIS DE VITAMINA D – 25(OH)D – E PARÂMETROS PERIODONTAIS EM DOENTES RENAI CRÔNICOS

Marina Centeno Mazoti<sup>(a)</sup>, Jasper da Silva Schütz<sup>(b)</sup>, Carolina Barreira de Azambuja<sup>(b)</sup>, Alfredo Otto Kirst Neto<sup>(a)</sup>, Giuliano Reolon da Cunha<sup>(c)</sup>, Fernando Saldanha Thomé<sup>(d)</sup>, Tiago Fiorini<sup>(e)</sup>

- (a) Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Faculdade de Odontologia, Graduação, Porto Alegre, RS, Brasil.
- (b) Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Faculdade de Odontologia, Pós-Graduação em Periodontia, Porto Alegre, RS, Brasil.
- (c) Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Faculdade de Medicina, Graduação, Porto Alegre, RS, Brasil.
- (d) Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Serviço de Nefrologia, Porto Alegre, RS, Brasil.
- (e) Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Faculdade de Odontologia, Departamento de Periodontia, Porto Alegre, RS, Brasil.

**Autor Correspondente:**

Tiago Fiorini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rua Ramiro Barcelos, 2492

Porto Alegre/RS, Brazil

ZIP Code: 90035-003

Phone: +55 51 3308 5318

Email: fiorinitiago@gmail.com

## RESUMO

A vitamina D (vit. D) é um hormônio que desempenha papel chave no metabolismo ósseo e possui propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas. A insuficiência dessa vitamina é um problema de saúde global e relatada como bastante prevalente em doentes renais. Recentemente, observou-se que baixos níveis de vit. D têm sido associados a piores condições periodontais. O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre os níveis séricos de vitamina D – 25(OH)D – e parâmetros periodontais em doentes renais crônicos pré-dialíticos (fases 3, 4 e 5 da doença renal). Foi realizado um estudo transversal observacional com uma amostra de conveniência incluindo 139 doentes renais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Dados sociodemográficos e história médica foram obtidos através da realização de questionário e análise do prontuário hospitalar. Os parâmetros periodontais foram avaliados através de um exame de boca toda por dois examinadores treinados e calibrados. Os níveis de vit. D foram obtidos por quimioluminescência e estratificados em insuficiência (<30ng/mL) e suficiência ( $\geq 30$ ng/mL). Modelos de regressão linear ajustados para possíveis fatores confundidores demonstram que a insuficiência de vit. D está associada de maneira significativa a maiores níveis de profundidade de sondagem -  $\beta(\pm EP) = .313(.148)$ ;  $p=0.037$ . Em relação aos níveis clínicos de inserção, não houve associação estatisticamente significativa com os níveis insuficientes de vit. D -  $\beta(\pm EP) = .193 (.246)$ ;  $p=0.432$ . Conclui-se que em pacientes com doença renal crônica, a insuficiência de vit. D está associada a maior inflamação periodontal.

**Palavras- chave:** Doença periodontal. Vit. D. Doença Renal Crônica.

**ABSTRACT**

Vitamin D is a hormone that plays a key role in bone metabolism and has anti-inflammatory and antimicrobial properties. Vitamin D insufficiency has been considered a global health problem and is reported as very prevalent among renal patients. Recently, it has been observed that low levels of vitamin D have been associated with worse periodontal conditions. The aim of the present study was to evaluate the association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) and periodontal parameters in pre-dialytic chronic kidney disease (phases 3, 4 and 5). A cross-sectional study was performed with a convenience sample including 139 renal patients from the Hospital de Clínicas of Porto Alegre. Socio-demographic data and medical history were obtained through a questionnaire and analysis of the clinical records. A full-mouth six-sites per tooth periodontal examination was carried out by two calibrated examiners. Vitamin D levels were obtained by chemiluminescence and stratified into insufficiency ( $<30\text{ng / mL}$ ) and sufficiency ( $\geq 30\text{ng / mL}$ ). Linear regression models adjusted for possible confounding factors demonstrate that vitamin D insufficiency is significantly associated with higher levels of periodontal probing depth -  $\beta(\pm\text{EP})= .313(.148)$ ;  $p=0.037$ . Regarding clinical attachment levels, there was no statistically significant association with the insufficient levels of vitamin -  $\beta(\pm\text{EP})= .193 (.246)$ ;  $p=0.432$ . It is concluded that in patients with chronic kidney disease, vitamin D insufficiency is associated with greater periodontal inflammation.

**Keywords:** Periodontal disease. Vitamin D. Chronic Renal Disease.

## INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são doenças inflamatórias de natureza infecciosa que acometem os tecidos de proteção e sustentação dos dentes. Embora microrganismos patogênicos sejam necessários para o início da doença, a resposta inflamatória do hospedeiro é fator chave para determinar a extensão e severidade da destruição tecidual (1). Recentemente, a literatura tem demonstrado um novo entendimento sobre a causalidade das doenças periodontais, dando maior ênfase a outros fatores além do tradicional eixo infecto-inflamatório (2,3,4). A partir dessa nova compreensão etiológica, novos fatores e indicadores de risco (5, 6, 7) têm sido estudados na tentativa de explicar diferenças na expressão fenotípica da doença. Dentre esses novos fatores, destaca-se a vit. D (vit. D), um hormônio normalmente ligado ao metabolismo ósseo, mas que também possui propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas (8).

A deficiência de vit. D é atualmente um problema de saúde global e associada a maior risco de desordens músculo esqueléticas em adultos e crianças (9). Níveis inadequados dessa vitamina já foram associados a inúmeras doenças tais como alguns tipos de câncer, infecções bacterianas, artrite reumatoide e doença renal crônica (10). Em doentes renais crônicos, os níveis de 25(OH)D diminuem desde os estágios iniciais da doença sendo possivelmente uma das principais razões de aumento da mortalidade por diversas causas, incluindo doenças cardiovasculares (11,12).

Na última década, a vit. D vem sendo relacionada também à doença periodontal. Embora a maioria dos estudos tenha observado uma associação estatisticamente significativa entre a deficiência dessa vitamina e doença periodontal, a literatura permanece heterogênea. Diferenças na composição amostral, definição de doença e métodos de mensuração da vit. D podem explicar a controvérsia sobre o tema (13). Até o presente momento apenas um estudo com amostra reduzida e delineamento caso-controle (14) relacionou os níveis séricos de vit. D à periodontite em doentes renais, o qual observou que a hipovitaminose se associa com doença periodontal. Sendo assim, o objetivo do estudo foi avaliar os níveis séricos de vit. D - 25(OH)D - e parâmetros periodontais em um grupo de doentes renais crônicos pré-dialíticos (fases 3, 4 e 5 da DRC).

## **METODOLOGIA**

Foram avaliados 139 doentes renais crônicos pré-dialíticos nos estágios 3, 4 e 5 da DRC que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Doença Renal Crônica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O período de inclusão foi de setembro de 2015 a agosto de 2016. Foram selecionados pacientes maiores de 18 anos, que apresentassem taxa de filtração glomerular menor de  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , sem estar em tratamento dialítico e que não fossem portadores do vírus HIV ou tivessem diagnóstico de neoplasia maligna. Para inclusão, os pacientes deveriam possuir no mínimo 4 dentes em boca, não usar aparelho ortodôntico nem ter realizado tratamento periodontal nos 6 meses prévios ao exame e não ter utilizado antibiótico ou imunossupressor nos últimos 6 meses. Informações a respeito de dados demográficos, socioeconômicos, hábitos de higiene bucal, tratamento dentário, estado de saúde sistêmica e variáveis comportamentais como fumo e consumo de álcool foram coletados através de um questionário estruturado (Apêndice 1). Dados referentes a variáveis médicas foram obtidos pela análise do prontuário hospitalar e incluíram tempo de tratamento, parâmetros de função renal, medicações utilizadas, dados antropométricos, comorbidades, dentre outros. Todos esses dados faziam parte do acompanhamento rotineiro dos pacientes no Serviço de Nefrologia do HCPA.

### ***Exame Periodontal***

Um exame periodontal completo (seis sítios por dente, em todos os dentes presentes, exceto terceiros molares) foi realizado por dois examinadores treinados e calibrados (Apêndice 3). Foram avaliados o Índice de Placa Visível (15), Índice de Sangramento Gengival (15), fatores retentivos de placa, perda de inserção, profundidade de sondagem e sangramento à sondagem. A concordância intra e interexaminadores para profundidade de sondagem e perda de inserção foi avaliada através do índice de correlação intraclasse (ICC) em aproximadamente 10% da amostra. O ICC interexaminador foi acima de 0,6 para os dois parâmetros periodontais e o ICC intraexaminador foi de 0,7 para PS e 0,82 para PI.

### ***Análise da Vitamina D***

A coleta sanguínea foi realizada por um profissional treinado e capacitado do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA. Foram coletados 15 ml de sangue de uma veia da região antecubital, com o paciente em jejum de 4 horas.

A partir da coleta das amostras, foi realizado um imunoenensaio de quimioluminescência para determinação quantitativa dos níveis de 25(OH)D no soro. Neste ensaio, combinam-se a amostra, diluente e micropartículas revestidas de anti-vit. D, com o intuito de formar um complexo antígeno-anticorpo. A reação quimioluminescente é mensurada em unidades de luz relativa e há uma relação entre a quantidade de 25(OH)D na amostra e essa unidade de luz no sistema óptico do instrumento. Os resultados são calculados automaticamente baseados em uma curva de calibragem pré-estabelecida.

Os níveis de 25(OH)D foram estratificados em insuficiência (<30 ng/mL), e suficiência ( $\geq$ 30 ng/mL) (16).

### ***Considerações Éticas e Financiamento***

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética Central do HCPA via Plataforma Brasil, sob parecer nº 1136042 (Anexo 1). Os indivíduos foram informados dos objetivos, riscos e benefícios do mesmo, tendo lido, concordado e assinado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2). O projeto recebeu financiamento do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA), através dos projetos 150319 e 160428.

### ***Cálculo Amostral***

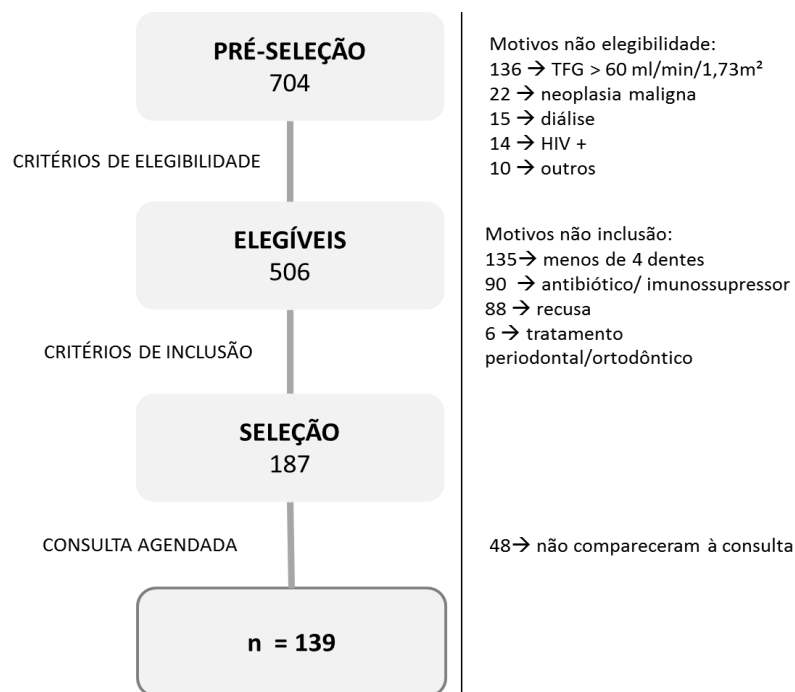
O presente estudo faz parte de um projeto maior que envolve o estudo da doença periodontal como provável preditor de risco para a condição renal de pacientes pré-dialíticos. A amostra foi composta por pacientes incluídos de maneira consecutiva ao longo de um ano, resultando em 139 pacientes. Não é de conhecimento dos autores estudos prévios que tenham avaliado a associação entre doença periodontal como exposição principal e estágio de doença renal em pacientes pré-dialíticos. Dessa forma, foi calculado o poder da amostra obtida tendo como desfecho primário o estágio de doença renal. Partindo-se de um modelo de regressão logística com odds ratio igual a 3 e prevalências de indivíduos em estágios 4 a 5 de doença renal (desfecho primário) dentre os pacientes com e sem periodontite grave (exposição principal) iguais a 50% e 25%, respectivamente, obtém-se um poder acima de 80% para a amostra obtida.

### ***Análise Estatística***

Médias de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção foram calculados para cada participante. Os níveis de vit. D foram estratificados em insuficiência ( $<30\text{ng/mL}$ ) e suficiência ( $\geq 30\text{ng/mL}$ ). Associações entre os níveis de vit. D e níveis de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção foram avaliados usando modelos de regressão linear. Modelos univariados foram realizados e variáveis com  $p < 0.20$  foram incluídas no modelo multivariado. A manutenção de variáveis no modelo multivariado foi realizada usando associação de  $p < 0.05$  com a análise de confundidores e interações. Foi considerado o indivíduo como unidade amostral e níveis de significância de 5% foram estabelecidos. Análises foram realizadas pelo software Stata (STATA 13; STATA Corp. College Station, TX, USA).

## RESULTADOS

A seleção da amostra ocorreu no Serviço de Nefrologia do HCPA de acordo com critérios de elegibilidade e inclusão pré-estabelecidos. A Figura 1 demonstra o número de indivíduos avaliados em cada estágio de seleção, bem como especifica de que modo a amostra final do presente estudo foi obtida.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos participantes do estudo.

Entre setembro de 2015 e agosto de 2016, foram avaliados 704 indivíduos quanto à elegibilidade na pesquisa, sendo que 198 não perfizeram os critérios de elegibilidade. Dos 506 indivíduos elegíveis restantes, verificou-se a adequação aos critérios de inclusão e observou-se que 319 (63%) não preencheram estes critérios. Destes 319 que não preencheram os critérios, 135 (27%) apresentavam menos de 4 dentes, 90 (18%) utilizaram antibiótico ou imunossupressor nos 6 meses anteriores, 88 (17%) se recusaram a participar e 6 (2%) passaram por tratamento periodontal recente ou utilizavam aparelho ortodôntico. Dentre os indivíduos que se enquadraram em todos os critérios e aceitaram participar da pesquisa, 48 não compareceram à consulta agendada. Sendo assim, a amostra final consiste de 139 pacientes com DRC.

|                                | Total<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------|
| Idade                          |                |
| 20-49 anos                     | 30 (21,6)      |
| 50-64 anos                     | 52 (37,4)      |
| ≥65 anos                       | 57 (41)        |
| Sexo                           |                |
| Masculino                      | 85 (61,2)      |
| Feminino                       | 54 (38,8)      |
| Educação                       |                |
| Baixa                          | 25 (18)        |
| Média                          | 67 (48,2)      |
| Alta                           | 47 (33,8)      |
| Nível socioeconômico           |                |
| Baixo                          | 33 (23,7)      |
| Médio                          | 83 (59,7)      |
| Alto                           | 23 (16,6)      |
| Fumo                           |                |
| Nunca fumante                  | 81 (58,3)      |
| Fumante moderado               | 27 (19,4)      |
| Fumante pesado                 | 31 (22,3)      |
| Índice de massa corporal (IMC) |                |
| Normal                         | 35 (25,2)      |
| Sobrepeso                      | 54 (38,8)      |
| Obeso                          | 50 (36)        |
| Uso Estatinas                  |                |
| Não                            | 63 (45,3)      |
| Sim                            | 76 (54,7)      |
| Uso hipoglicemiante/insulina   |                |
| Não                            | 100 (72)       |
| Sim                            | 39 (28)        |
| Vit. D                         |                |
| Suficiente                     | 57 (41)        |
| Insuficiente                   | 82 (59)        |
| Suplemento Vit. D              |                |
| Não                            | 109 (78,4)     |
| Sim                            | 30 (21,6)      |
| Tempo Tratamento Renal         |                |
| <5 anos                        | 86 (61,9)      |
| ≥5 anos                        | 53 (38,1)      |

**Tabela 1.** Características demográficas e comportamentais, uso de medicamentos, níveis séricos de 25(OH)D e tempo de tratamento renal da amostra (n=139).



A tabela 1 apresenta dados demográficos e comportamentais, uso de medicamentos, níveis de vit. D e tempo de tratamento renal dos 139 pacientes com DRC. A idade média foi de 60 anos e houve um predomínio de indivíduos do sexo masculino (61%), nunca fumantes e com sobrepeso. O tempo médio de acompanhamento renal foi de 4,5 anos. O percentual de pacientes com níveis insuficientes de vit. D (<30 ng/mL) foi de 59%, sendo que o nível mínimo encontrado foi de 8 ng/mL e o máximo 68,3 ng/mL, resultando em uma média de 27,2 ng/mL de 25(OH)D no total da amostra. Em relação ao uso de medicamentos, a maioria dos pacientes não faz suplementação de vit. D e não faz uso de hipoglicemiantes/insulina. Em contrapartida, a maior parte da amostra (54%) faz uso de estatinas.

**Tabela 2.** Modelos de regressão linear (ajustados e não ajustados) para profundidade de sondagem de acordo com as categorias de Vit. D.

|              | <u>Não ajustado</u> |       | <u>Ajustado*</u> |       |
|--------------|---------------------|-------|------------------|-------|
|              | Beta (EP)           | P     | Beta (EP)        | P     |
| Vit. D (cat) | .255 (.155)         | 0.103 | .313 (.148)      | 0.037 |

\*Ajustado para sexo, escolaridade, hábito de fumar e IMC.

Os modelos de regressão linear com e sem ajuste para profundidade de sondagem de acordo com as categorias de vit. D estão descritos na Tabela 2. Os resultados obtidos demonstram que após ajuste de fatores confundidores (sexo, escolaridade, hábito de fumar e IMC) ter insuficiência de vit. D está associado de maneira significativa a ter maior profundidade de sondagem.

**Tabela 3.** Modelos de regressão linear (ajustados e não ajustados) para nível clínico de inserção de acordo com as categorias de Vit. D.

|              | <u>Não ajustado</u> |      | <u>Ajustado*</u> |       |
|--------------|---------------------|------|------------------|-------|
|              | Beta (EP)           | P    | Beta (EP)        | P     |
| Vit. D (cat) | -.028 (.302)        | 0.93 | .193 (.246)      | 0.432 |

\*Ajustado para idade, escolaridade e hábito de fumar.

Na Tabela 3 estão os modelos de regressão linear ajustados e não ajustados para nível clínico de inserção de acordo com as categorias de vit. D. Os resultados apresentados demonstram que mesmo após ajuste do modelo para idade, escolaridade e hábito de fumar, ter níveis insuficientes de vit. D (<30 ng/mL) não está associado estatisticamente com menores níveis clínicos de inserção.

## **DISCUSSÃO**

O presente estudo avaliou a associação entre os níveis de vit. D – 25(OH)D – e parâmetros periodontais (profundidade de sondagem e nível clínico de inserção) em uma amostra de 139 pacientes com DRC pré-dialíticos. Os resultados sugerem que níveis insuficientes de vit. D (<30ng/mL) estão associados de forma significativa a maior inflamação gengival. Essa relação se dá mesmo após ajuste de possíveis fatores confundidores como hábito de fumar, sexo, nível de escolaridade e índice de massa corporal. Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre vit. D e níveis clínicos de inserção.

Possíveis mecanismos de plausibilidade biológica para explicar a associação entre hipovitaminose D e doença periodontal incluem duas vias: uma de metabolismo ósseo e outra imuno-inflamatória (17). Os metabólitos de vit. D são conhecidos por regular a homeostase do cálcio atuando no intestino, rins e ossos, participando de forma ativa da absorção desse mineral através do receptor de vit. D (17) e exercendo importante papel no metabolismo ósseo. Achados de estudos em animais sugerem que a vit. D e o cálcio podem controlar a formação do osso alveolar (18). Dessa maneira, uma relação entre a hipovitaminose D e níveis clínicos de inserção poderiam ser explicados. Outro possível mecanismo se dá através da via imuno-inflamatória: a vit. D é capaz de modular a produção de citocinas pelas células imunes e estimular a secreção de peptídeos com ação antibacteriana por células da linhagem dos monócitos e macrófagos (13). O calcitriol –1,25(OH)<sub>2</sub>D – induz a diferenciação de monócitos em macrófagos, que representam a primeira linha de defesa inespecífica do sistema imune, aumentando a atividade das enzimas lisossômicas e conseqüentemente a taxa de fagocitose (17). Levando em consideração todos esses fatores, podemos inferir que a vit. D interfere na resposta do hospedeiro frente a agressões. Deste modo, é plausível encontrar maior inflamação gengival (maiores profundidades de sondagem) em pacientes com níveis abaixo de 30ng/mL quando comparados aos sujeitos com níveis suficientes do hormônio em questão.

Por conta das suas propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas e sua importância para manutenção da saúde óssea, a vit. D vem sendo estudada e sua insuficiência associada com periodontite, perda óssea alveolar, perda de inserção clínica e perda dental (19). Baixos níveis de 25(OH)D estão associados a um grande número de condições (20) sendo que uma das principais é a DRC. Estudos observacionais sobre o tema observaram deficiência progressiva da vit. De acordo com o estágio da DRC, sendo que a hipovitaminose esteve associada a hiperparatireoidismo secundário, síndrome metabólica, obesidade, fraqueza muscular e risco de quedas, insuficiência cognitiva e até mesmo progressão da doença renal e morte (21).

Até o momento, a literatura apresenta apenas um estudo de associação entre insuficiência de vit. D e periodontite em um grupo de doentes renais. No estudo em questão, o delineamento escolhido foi o de caso-controle com uma amostra pequena de 29 pacientes, sendo considerados casos pacientes com DRC e periodontite e controles pacientes com DRC saudáveis periodontalmente. Os autores concluem a partir dos resultados obtidos que, em doentes renais crônicos, a deficiência de vit. D se associa de forma significativa à doença periodontal (14). Outros trabalhos foram realizados até então de modo a tentar elucidar a associação entre hipovitaminose D e doença periodontal, em diferentes grupos e tamanhos amostrais. (22,23,24,25). Em um estudo observacional de base populacional, Dietrich et al. analisaram dados de uma amostra representativa da população dos Estados Unidos (11.202 sujeitos com mais de 20 anos de idade) utilizando dados do NHANES III (de 1998 a 1994), procurando associar os níveis de 25(OH)D e doença periodontal. As concentrações de vit. D foram inversamente associadas de forma significativa a perda óssea alveolar em homens e mulheres com mais de 50 anos (26). Zhan et al. em um estudo prospectivo de base populacional analisaram a influência dos níveis de vit. D na perda dental em 4.308 alemães de 2002 a 2006 e de 2008 a 2012. Os resultados sugerem que a vit. D é um fator protetor para perda dentária e o efeito pode ser parcialmente mediado pelo efeito sobre a periodontite (27). Outros autores utilizaram diferentes delineamentos e populações para buscar resultados acerca da relação entre níveis vit. D e parâmetros periodontais. Por exemplo, um estudo piloto do tipo caso-controle foi realizado em Porto Rico com 38 adultos na faixa etária de 35 a 64 anos onde níveis séricos mais baixos de vit. D foram associados a periodontite severa (28). Já Alshouibi et al. encontraram uma associação entre maior ingestão diária de vit. D e menor risco de periodontite severa em uma amostra de 562 homens estadunidenses com média de 62 anos de idade (24). Por mais que alguns autores encontrem resultados contrários (23,25) aos

anteriormente descritos, há uma tendência estabelecida na literatura de que existe uma relação inversa entre doença periodontal e concentração de vit. D sérica.

A associação entre DRC e doença periodontal vem sendo estudada há aproximadamente 10 anos (29-31), observando-se que a prevalência de doença periodontal é maior em indivíduos com DRC quando comparados com indivíduos sem DRC (32,33) bem como pacientes com DRC e DP apresentaram maior mortalidade quando comparados a doentes renais sem doença periodontal (34,35). A possível associação entre as duas doenças se dá pela capacidade da infecção periodontal gerar uma resposta imune persistente de forma a induzir uma inflamação crônica de baixa intensidade (36,37) podendo contribuir para uma pior condição renal do paciente (38). Outra via de associação se dá pelos patógenos periodontais que adentrando a corrente sanguínea podem, direta ou indiretamente, desencadear uma resposta sistêmica (39). Sabendo que a vit. D é um hormônio com propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas atuando em diversas células imunes e sua insuficiência bastante prevalente desde os estágios iniciais na DRC, levanta-se a hipótese de que essa vitamina possa ser um fator modificador da relação entre doença renal e doença periodontal. Da mesma maneira que a doença periodontal pode levar a uma piora na condição renal, ao longo do próprio curso da DRC nota-se uma queda nos níveis de vit. D que possivelmente torna o paciente mais susceptível a doença periodontal.

Vale ressaltar algumas limitações no presente estudo, incluindo seu delineamento, o qual impede o estabelecimento de uma relação de causalidade entre insuficiência de vit. D e doença periodontal. Além disso, a presente amostra apresenta diversas outras comorbidades e uso de medicações que podem interferir sobre os resultados observados. Entretanto, os pacientes estavam em acompanhamento frequente e rigoroso no HCPA, sendo que todas as comorbidades e medicações utilizadas foram obtidas através dos prontuários médicos e levadas em consideração para análise. Como forças do presente estudo temos o tamanho amostral (o maior na literatura avaliando essa questão nesse tipo de pacientes). Além disso, a mensuração da vit. D foi realizada através da análise de 25(OH)D, considerado o biomarcador mais adequado para determinar os níveis séricos da vitamina tanto provenientes da exposição solar quanto através da alimentação.

Em suma, os nossos resultados sugerem que níveis insuficientes de vit. D se associam a maior inflamação periodontal em doentes renais crônicos pré-dialíticos, fases 3, 4 e 5 da doença renal crônica. Acompanhamentos longitudinais dessa mesma amostra e possíveis intervenções sobre os níveis de vit. D podem ajudar a elucidar o papel dessa vitamina nessa relação.

## REFERÊNCIAS

1. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J. Periodontol.* 2008 Aug; 79 (8S): 1601-1608.
2. Hujoel P, et al. Historical perspectives on theories of periodontal disease etiology. *Periodontol.* 2000. 2012 Feb; 58 (1): 153-160.
3. Baelum V, López R. Periodontal disease epidemiology – learned and unlearned? *Periodontol.* 2000. 2013 June; 62 (1): 37-58.
4. Heaton B, Dietrich T. Causal theory and the etiology of periodontal diseases. *Periodontol.* 2000. 2012 Feb. 58 (1): 26-36.
5. Mau LP, Kuan YC, Tsai YWC, Lin JJ, Huynh-Ba G, Weng PW, et al. Patients with chronic periodontitis present increased risk for osteoporosis: A population-based cohort study in Taiwan. *J. Periodontal Res.* 2017 Oct; 52(5): 922-929.
6. LaMonte MJ, Williams AM, Genco RJ, Andrews CA, Hovey KM, Millen AE, et al. Association between metabolic syndrome and periodontal disease measures in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio study. *J. Periodontol.* 2014 Nov; 85(11):1489-501.
7. Fenol A, Jebi S, Krishnan S, Perayil J, Vylloppillil R, Bhaskar A, et al. Association of stress, salivary cortisol level, and periodontitis among the inmates of a central prison in Kerala. *Dent. Res. J. (Isfahan).* 2017 Jul-Aug; 14(4): 288-292.
8. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J. Bone Miner. Res.* 2007 Dez; 22 (2): 64-68.
9. Zhou S, Glowacki J. Chronic kidney disease and vitamin D metabolism in human bone marrow-derived MSCs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2017; 1402: 43-55.
10. Glade MJ. Vitamin D: Health panacea or false prophet? *Nutrition*, 2012 May; 29: 37-41.

11. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24 (5): 503-510.
12. Pavlovic D, et al. Vitamin D in the patients with chronic kidney disease: when, to whom and in which form. *Mater. Sociomed*, 2015 Apr; 27 (2): 122.
13. Stein SH, Livada R, Tipton DA. Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium. *J. Periodontal Res.* 2014 Oct; 49(5): 545-53.
14. Bastos JA, et al. Serum levels of vitamin D and chronic periodontitis in patients with chronic kidney disease. *J. Bras. Nefrol.* 2013 Mar; 35 (1): 20-16.
15. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int. Dent. J.* 1975; 25 (4): 229-235.
16. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, DawsonHughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25- hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 18 –28.
17. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 2003 May; 89(5): 552-72.
18. Chen YC, Ninomiya T, Hosoya A, Hiraga T, Miyazawa H, Nakamura H. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits osteoblastic differentiation of mouse periodontal fibroblasts. *Arch. Oral Biol.* 2012; 57: 453-459.
19. Inagaki K, Krall EA, Fleet JC, Garcia RI. Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study. *J. Periodontol.* 2003;74:161–167.
20. Glade MJ. Vitamin D: Health panacea or false prophet? *Nutrition*, 2012 May; 29: 37-41.
21. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients.* 2017. 9(4): 328.
22. Bogges KA, et al. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J. Periodontol.* 2011; 82 (2): 195-200.

23. Antonoglou GN, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and periodontal pocketing and gingival bleeding: Results of a study in a non-smoking population in Finland. *J. Periodontol.* 2015 June; 86 (6): 755-765.
24. Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and Periodontal Health in Older Men. *J. Den. Res.* 2013 Jun; 98 (8): 689-693.
25. Lee H, et al. Association between vitamin D deficiency and periodontal status in current smokers. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2015 May; 43 (5): 471-478.
26. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80(1): 108-113.
27. Zhan Y et al. Vitamin D might be a protective factor for tooth loss. The effect might partially be mediated by its effect on periodontitis. *J. Dent. Res.* 2014 Jul; 93(7): 639-44.
28. Abreu OJ et al. Low vitamin D status strongly associated with periodontitis in Puerto Rican adults. *BMC Oral Health.* 2016 Sep 2;16(1):89.
29. Craig RG, Spittle MA, Levin NW. Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood purif.* 2002; 20(1): 113-9.
30. Rahmati MA, Craig RG, Homel P, Kaysen GA, Levin NW. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;40(5):983-9.
31. Marakoglu I, Gursoy UK, Demirer S, Sezer H. Periodontal status of chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Yonsei Med. J.* 2003; 44(4): 648-52.
32. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45(4): 650-7.
33. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51(1): 45-52.

34. Ricardo AC, Athavale A, Chen J, Hampole H, Garside D, Marucha P, et al. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 97.
35. Sharma P, Dietrich T, Ferro CJ, Cockwell P, Chapple IL. Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *J. Clin. Periodontol.* 2016; 43(2): 104-13.
36. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J. Periodontol.* 2005; 76(11 Suppl): 2106-15.
37. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, Van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the pe of periodontitis patients. *J. Periodontol.* 2000; 71(10):1528-34.
38. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3(2): 505-21.
39. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J. Am. Dent. Ass.* 2009; 140(10): 1238-44.



## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente trabalho de conclusão de curso permitiu estabelecer uma associação entre níveis de vit. D e inflamação periodontal em doentes renais crônicos pré-dialíticos. Analisando os resultados obtidos, observa-se que a insuficiência de vit. D está relacionada de forma significativa a ocorrência de maior profundidade de sondagem em doentes renais.

O estudo de componentes causais não tradicionalmente associados à doença periodontal visa explicar diferenças na expressão fenotípica da doença e a obtenção de novos modelos terapêuticos mais adequados às particularidades de cada indivíduo. O estudo em questão aborda a vit. D como um fator importante no desenvolvimento da doença periodontal numa amostra de doentes renais crônicos pré-dialíticos. Vale ressaltar que a presente amostra demonstra algumas particularidades e características específicas que não necessariamente se observam na população em geral.

A partir dos resultados observados se faz necessário o acompanhamento longitudinal dessa amostra, visando a obtenção de mais dados que ajudem a esclarecer o possível vínculo de causalidade na relação entre insuficiência de vit. D e doença periodontal.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, J. S. et al. Substrate and enzyme trafficking as a means of regulating 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis and action: the human innate immune response. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 22, no. 2, p. 20-24, Dec. 2007.
- ALBANDAR, J. M.; BRUNELLE, J. A.; KINGMAN, A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 70, no. 1, p. 13-29, Jan. 1999.
- ALSHOUBI, E.N. et al. Vitamin D and Periodontal Health in Older Men. **J. Den. Res.**, Chicago, v. 98, no. 8, p. 689-693, June 2013.
- ANTONOGLOU, G. N. et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and periodontal pocketing and gingival bleeding: Results of a study in a non-smoking population in Finland. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 86, no. 6, p. 755-765, June 2015.
- BAELUM, V.; LÓPEZ, R. Periodontal disease epidemiology – learned and unlearned? **Periodontol. 2000.**, Copenhagen, v. 62, no. 1, p. 37-58, June 2013.
- BASTOS, J. A. et al. Serum levels of vitamin D and chronic periodontitis in patients with chronic kidney disease. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 35, no. 1, p. 20-26, Mar. 2013.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev. Assoc. Méd. Brasileira**, São Paulo, v. 56, no. 2, p. 245-253, 2010.
- BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 10, no. 7, p. 1257-1272, July 2015.
- BOGGES, K. A. et al. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. **J Periodontol.**, Chicago, v. 82, no. 2, p. 195-200, 2011.
- CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D and intestinal calcium absorption. **Mol. Cell. Endocrinol.**, v. 347, p.25-29, 2011.
- FENOL, A. et al. Association of stress, salivary cortisol level, and periodontitis among the inmates of a central prison in Kerala. **Dent. Res. J.**, Isfahan, Iran, v. 14, no. 4, p. 288-292, July 2017.
- GLADE, M. J. Vitamin D: Health panacea or false prophet? **Nutrition**, Burbank, v. 29, no. 1, p. 37-41, Jan. 2013.
- GONZALEZ, E. A. et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. **Am. J. Nephrol.**, v. 24, no.5, p. 503-510, 2004.
- HEATON, B.; DIETRICH, T. Causal theory and the etiology of periodontal diseases. **Periodontol. 2000.**, Copenhagen, v.58, no. 1, p. 26-36, Feb. 2012.

HOLICK, M. F. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. **Mol. Aspects Med.**, Elmsford, New York, v. 29, no. 6, p. 361-368, Dec. 2008.

HUJOEL, P. et al. Historical perspectives on theories of periodontal disease etiology. **Periodontol.** 2000., Copenhagen, v. 58, no.1, p. 153-160, Feb. 2012.

JEAN, G.; SOUBERBIELLE, J.C. ; CHAZOT, C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. **Nutrients.**, Basel, v. 9, no. 4, p. 328, Mar. 2017.

LAMONTE, M.J. et al. Association between metabolic syndrome and periodontal disease measures in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio study. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 85, no. 11, p. 1489- 1501, Nov. 2014.

LEVEY, A. S. et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am. J. Kidney Dis.**, New York v. 39, no. 2, Suppl. 1, S 1- S 266, Feb. 2002.

MAU, L.P. et al. Patients with chronic periodontitis present increased risk for osteoporosis: A population-based cohort study in Taiwan. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v. 52, no. 5, p. 922-929, 2017.

PAVLOVIC, D. et al. Vitamin D in the patients with chronic kidney disease: when, to whom and in which form. **Mater. Sociomed.**, Sarajevo, v. 27, no. 2, p. 122, Apr. 2015.

PIHLSTROM, B.L.; MICHALOWICZ, B.S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **The Lancet.**, Bethesda, v. 366, no. 9499, p. 1809-1820, Nov. 2005.

POTTELBERGH, G.V. et al. The influence of renal function on vitamin D metabolism in the very elderly. **J. Nutr. Health Aging**, Paris, v. 17, no. 2, p. 107-111, Feb. 2013.

TATAKIS, D. N.; KUMAR, P. S. Etiology and Pathogenesis of Periodontal Diseases. **Dent. Clin. North Am.**, Ohio, v. 49, no.3, p. 491-516, July 2005.

VIETH, R. Vitamin D toxicity, policy, and science. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 22, no. 2, p. 64-68, Dec. 2007.

ZHOU, S.; GLOWACKI, J. Chronic kidney disease and vitamin D metabolism in human bone marrow-derived MSCs. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, v. 1402, no. 1, p.43-55, Aug. 2017.

ZITTERMAN, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? **Br. J. Nutr.**, Cambridge, v.89, no. 5, p. 552-72, May 2003.

**APÊNDICE 1**  
**QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO**

## Dados Pessoais

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

## Caracterização Socioeconômica

Page 2 of 2

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

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

## Fatores Comportamentais

|  |  |
|--|--|
| ID na pesquisa                             | _____  |
| Você fuma atualmente?                      | <input type="checkbox"/> Yes<br><input type="checkbox"/> No<br><input type="checkbox"/> I quitte<br>(Se não fuma, passe para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas? / Se ex-fumante, passe para a pergunta: Há quantos anos você parou de fumar?) |
| Quantos cigarros por dia?                  | _____  |
| Por quantos anos?                          | _____  |
| Há quantos anos você parou de fumar?       | _____  |
| Quantos cigarros por dia você fumava?      | _____  |
| Por quantos anos você fumou?               | _____  |
| Você ingere bebidas alcoólicas?            | <input type="checkbox"/> Nunca<br><input type="checkbox"/> Raramente<br><input type="checkbox"/> Às vezes<br><input type="checkbox"/> Frequentemente   |
| Qual tipo?                                 | <input type="checkbox"/> Nenhum<br><input type="checkbox"/> Cerveja<br><input type="checkbox"/> Vinho<br><input type="checkbox"/> Cachaça<br><input type="checkbox"/> Outro<br>(Assinalar a bebida alcoólica que mais consome)                       |
| Quantas doses/copo você ingere por semana? | _____  |
| Realiza atividade física regular?          | <input type="checkbox"/> Yes<br><input type="checkbox"/> No  |
| Realiza acompanhamento nutricional?        | <input type="checkbox"/> Yes<br><input type="checkbox"/> No  |

## Hábitos de Higiene Bucal e Acesso a Serviços Odontológicos

|  |   |
|--|---|
| ID na pesquisa                                   | _____   |
| Com que frequência você escova seus dentes?      | <input type="checkbox"/> Nunca<br><input type="checkbox"/> Menos de 1 vez por dia<br><input type="checkbox"/> 1 vez por dia<br><input type="checkbox"/> 2 vezes por dia<br><input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes por dia |
| Qual tipo de escova que você usa?                | <input type="checkbox"/> Não usa<br><input type="checkbox"/> Macia<br><input type="checkbox"/> Média<br><input type="checkbox"/> Dura<br><input type="checkbox"/> Não sabe  |
| Com que frequência você limpa entre seus dentes? | <input type="checkbox"/> Nunca<br><input type="checkbox"/> Menos de 1 vez por dia<br><input type="checkbox"/> 1 vez por dia<br><input type="checkbox"/> 2 vezes por dia<br><input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes por dia |
| O que você usa para limpar entre seus dentes?    | <input type="checkbox"/> Nada<br><input type="checkbox"/> Palito de dentes<br><input type="checkbox"/> Fio dental<br><input type="checkbox"/> Escova interdental<br><input type="checkbox"/> Outro                          |

**APÊNDICE 2**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro participante,

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

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

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

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

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

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

\_\_\_\_\_  
Participante/RG:

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_.

**APÊNDICE 3**  
**FICHA CLÍNICA PERIODONTAL**



**ANEXO 1**  
**CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE**  
**CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** Tiago Fiorini

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 46738315.9.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.138.042

**Data da Relatoria:** 15/07/2015

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto encaminhado anteriormente para apreciação deste CEP, tendo o HCPA como instituição coparticipante (CAAE 36654414.3.0000.5347). Em 14/05/2015 o CEP HCPA emitiu parecer (1.062.518) não aprovando o projeto. Em 02/07/2015 os pesquisadores, atendendo à solicitação do CEP HCPA, adicionaram o projeto novamente na Plataforma Brasil, tendo o HCPA como proponente, uma vez que o projeto desenvolve-se fundamentalmente nesta instituição.

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

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