

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

GABRIELLE PEDRONI

INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA RENAL CRÔNICA:
ILUSÃO OU VERACIDADE?

Porto Alegre

2021

GABRIELLE PEDRONI

INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA RENAL CRÔNICA:
ILUSÃO OU VERACIDADE?

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

Orientador: Prof. Dr. Juliano Cavagni

Porto Alegre

2021

Dados de catalogação na publicação:

Pedroni, Gabrielle
Inter-relação entre doença periodontal e doença
renal crônica: ilusão ou veracidade? / Gabrielle
Pedroni. -- 2021.
37 f.
Orientador: Juliano Cavagni.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Odontologia, Curso de Odontologia, Porto Alegre,
BR-RS, 2021.

1. Doença renal crônica. 2. Doença periodontal. 3.
Revisão de literatura. I. Cavagni, Juliano, orient.
II. Título.

GABRIELLE PEDRONI

INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA RENAL CRÔNICA:
ILUSÃO OU VERACIDADE?

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

Porto Alegre, 23 de novembro de 2021.

Prof. Dr. Tiago Fiorini
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Roberto Pimentel
Faculdade São Leopoldo Mandic

AGRADECIMENTOS

Ao longo da minha jornada tive a oportunidade de compartilhar momentos, experiências e aprendizados com pessoas muito especiais, as quais fizeram tudo ser mais iluminado e não posso deixar de demonstrar minha gratidão a elas. Sou extremamente feliz pelo caminho que venho trilhando.

Aos meus pais, Vanderlei e Maria Luiza, por sempre acreditarem nos meus sonhos, não medirem esforços para me ajudar, sempre me confortarem nos momentos mais difíceis, compreenderem a distância física e vibrarem junto a cada conquista. Amo muito vocês, obrigada por tudo!

A toda minha família, por acreditarem nos meus objetivos, me incentivarem, ouvirem a Gabi criança dizendo que seria dentista e hoje se interessarem pelas minhas experiências profissionais.

A minha amiga, Luiza Menti, por estar sempre do meu lado e se conectar tão profundamente comigo. Tua amizade vale ouro, és muito especial. Difícil traduzir em palavras como essa jornada é melhor e mais feliz contigo ao lado, obrigada por ser como és.

As minhas garotas, Milena e Vanessa, por serem sempre um exemplo para mim, de afeto, amizade, companheirismo e dedicação. A amizade de vocês ilumina meus dias e quero sempre ter vocês ao lado. Obrigada por cada pequeno momento.

A minha duplinha da graduação, Carol, eu sou imensamente grata por ter compartilhado contigo experiências que jamais vou esquecer. Tu fizeste as inseguranças serem amenizadas e as felicidades exacerbadas. Obrigada por cada abraço e apoio do início ao fim da faculdade, fez toda essa caminhada mais colorida.

A todos os amigos especiais do Ohana, por serem fundamentais nos meus dias, transmitirem sempre tanto carinho, acolhimento, palavras positivas e por me fazerem ser alguém melhor. Jamais irei esquecer cada pequeno momento vivenciado com vocês. Obrigada por serem minha segunda família em Porto Alegre, “Ohana quer dizer família”.

Ao meu amigo, Evandro, por me fazer sempre buscar ser uma pessoa melhor, me ajudar a seguir meus objetivos com determinação, pelo incentivo diário e palavras de apoio. Obrigada por ser um exemplo para mim.

A minha prima, Bianca, por sempre ouvir atenta sobre meus dias, me acalmar, incentivar e me auxiliar desde a chegada em Porto Alegre. Serei sempre grata por tudo o que fez por mim, e todos os momentos que compartilhamos morando juntas serão guardados com muito carinho no meu coração.

A minha veterana, Natália, por sempre ter uma palavra de incentivo, acreditar que tudo daria certo e me incentivar em todos os aspectos. Eu não posso ser mais grata por ter tido a oportunidade de ser tua bixo e compartilhar contigo esse mundo incrível da Odontologia.

A todo grupo do Laboratório de Migração Celular (LAMOC). Desde o início da graduação me apaixonei muito pela pesquisa e ter sido Iniciação Científica no LAMOC me proporcionou muita evolução, aprendizados, conhecimentos, que levarei para toda vida, e muitos momentos felizes de descontração. Em especial, as lindas amizades que tive oportunidade de construir lá, como das meninas do laboratório. Obrigada Luiza Brand, Luise, Júlia e Luiza Menti, por fazerem cada momento de trabalho se tornar mais leve e feliz.

A todos os professores, por contribuírem cada um com seu jeito único ao longo da minha formação, me fazendo evoluir constantemente e me tornando alguém melhor em diversos aspectos. Obrigada por todo conhecimento compartilhado e toda paciência. Em especial aos membros da banca, por todos os ensinamentos na clínica nos casos desafiadores de periodontia, onde pude me apaixonar pela área e me desenvolver muito.

A UFRGS e a Faculdade de Odontologia, por realmente serem minha segunda casa, locais em que sou muito feliz e que tenho muito orgulho de pertencer.

A todos que me auxiliaram nessa caminhada científica, sendo meus orientadores e co-orientadores, sempre com muita compreensão, confiança, me proporcionando oportunidades de crescimento e aprendizado, e sendo muito importantes na minha caminhada. Muito obrigada do fundo do coração ao prof. Marcelo Lamers, por acreditar em mim desde o início. A Bibiana Matte, por me proporcionar ser alguém melhor e transmitir tanto conhecimento sempre com uma energia positiva e acolhedora. Ao Maurício Tamborindeguy, por ter tido muita paciência em me ensinar coisas novas e sempre me ajudar em tudo o que era necessário. E, especialmente ao orientador deste trabalho e da minha iniciação científica na Periodontia, prof. Juliano Cavagni, obrigada pela receptividade e me acolher tão bem desde o primeiro contato que tive contigo, me proporcionar diversas experiências importantes e que sou muito grata de ter vivenciado, acreditar que sou capaz de ir além, assim como, por toda compreensão e ajuda. Fico extremamente feliz de sempre aprender tanto e estar em constante evolução.

Por fim, a todos os pacientes que tive a honra de atender. É muito recompensador receber uma palavra ou sorriso de agradecimento. Fazer o dia do outro um pouco melhor já faz meu dia e minha vida valerem a pena também, sou muito grata e feliz.

EPÍGRAFE

“Eu tentei 99 vezes e falhei, mas na centésima tentativa eu consegui, nunca desista de seus objetivos mesmo que esses pareçam impossíveis, a próxima tentativa pode ser a vitoriosa.”

Albert Einstein

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma doença de importante prevalência ao redor do mundo e é considerada um importante problema de saúde pública devido ao elevado percentual de mortalidade associado a ela. A DRC e a doença periodontal (DP) guardam semelhanças entre si à medida que ambas as doenças compartilham uma série de fatores de risco em comum, como por exemplo, o diabetes e o tabagismo. A DP por ser uma doença infecto-inflamatória que acomete os tecidos de proteção e sustentação dos dentes, e tem o potencial de levar a uma inflamação sistêmica de baixa intensidade de forma crônica, tem sido relacionada à DRC. Recentemente a literatura tem estudado uma possível associação entre as duas doenças, tentando assim, elucidar a plausibilidade dos possíveis processos biológicos envolvidos e estabelecer uma possível relação de causa e efeito entre as doenças. Portanto, o objetivo desse trabalho foi analisar criticamente os artigos científicos disponíveis na literatura referentes à associação entre a doença periodontal e a doença renal crônica. Para isso foi realizada uma busca ampla e crítica de artigos científicos nas bases de dados nacionais e internacionais online, incluindo estudos pré-clínicos, observacionais e de intervenção que eram relacionados ao escopo do estudo, sem restrições no idioma e data de publicação. Os resultados observados demonstram que existe uma associação entre as doenças demonstrada por um número notável de estudos epidemiológicos com amostras representativas e de tamanho considerável, além de ajustes estatísticos para importantes fatores de confusão. Um pequeno número de estudos em modelo animal e ensaios clínicos randomizados foram publicados com importantes limitações metodológicas, impedindo conclusões definitivas a respeito de plausibilidade biológica e prognóstico. Conclui-se, portanto, que a relação entre a DRC e a DP ainda permanece no plano da associação e, estudos bem delineados buscando o entendimento dos mecanismos biológicos e do impacto de abordagens terapêuticas sobre ambas as condições são necessários para que, de fato, uma relação de causalidade entre as doenças seja apontada.

Palavras-chave: Doença periodontal; Doença renal crônica; Revisão literatura.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) has an important prevalence around the world and it is considered an important public health problem because of the high percentage of mortality. CKD and periodontal disease (PD) have similarities with each other, insofar as both diseases share many common risk factors, such as diabetes and smoking. Periodontal diseases, comprises a group of diseases that affects the protective and supporting structures of the teeth, and are associated to chronic low-intensity systemic inflammation, which has been linked to CKD. Recently, the literature has studied a possible association between the two diseases, thus trying to elucidate the plausibility of the possible biological processes involved and establish a possible cause-effect relationship between both diseases. This work aimed to critically analyze the scientific articles available in the literature regarding the association between periodontal disease and chronic kidney disease. For this, a broad and critical search of scientific articles was carried out in the national and international online databases, including pre-clinical studies, observational, and intervention studies related to the scope of the present work without restrictions on language and date of publication. The results observed demonstrate that there is an association between the diseases demonstrated by a considerable number of epidemiological studies with representative samples of considerable size and statistical adjustments for important confounding factors. A small number of animal model studies and randomized clinical trials have been published with important methodological limitations, preventing definitive conclusions regarding biological plausibility and prognosis. Therefore, we concluded that the relationship between CKD and PD still remains in the association plan and well-designed studies seeking to understand the biological mechanisms and the impact of therapeutic approaches on both conditions are necessary for a relationship of causality between the diseases is pointed out.

Keywords: Periodontal disease; Chronic kidney disease; Literature review.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	9
2.	ARTIGO CIENTÍFICO	12
2.1	Introdução	14
2.2	Metodologia	16
2.3	Resultados.....	16
2.4	Discussão.....	27
2.5	Conclusão	30
2.6	Referências	31
3.	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) compreende um conjunto de diversas patologias renais, incluindo desde pacientes com disfunção renal leve, pacientes em diálise, até transplantados renais (SHOJI *et al.*, 2012). É considerada um importante problema de saúde pública devido ao elevado percentual de mortalidade associado a ela e comorbidades observadas, assim como o seu tratamento, representa um importante aporte de recursos dos diferentes sistemas de saúde públicos e privados. A prevalência da doença renal crônica no mundo é de 7,2% para indivíduos acima de 30 anos e de até 46% em indivíduos acima de 64 anos. Já no Brasil, estima-se que mais de dez milhões de pessoas tenham a doença, das quais mais de 130 mil realizaram tratamento dialítico, número que cresceu 100% nos últimos dez anos, e sendo a maioria dos pacientes do gênero masculino. A taxa de mortalidade anual desses pacientes é bastante significativa e no ano de 2018 foi de aproximadamente 19% (SBN, 2018).

Segundo o relatório da conferência *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2012) a DRC pode ser definida como uma anormalidade na função ou estrutura renal, que causa perda lenta, progressiva e irreversível de função, presente por pelo menos 3 meses e com implicações para a saúde do indivíduo. A sua evolução é assintomática, na maioria das vezes, e é classificada em 5 estágios, com base na taxa de filtração glomerular ($\text{TFG} \leq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e albuminúria ($> 30 \text{ mg/g}$), conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação da DRC.

Estágio	TFG (ml/min/1,73m²)	Grau da doença
1	Acima ou igual 90	Normal ou aumentada
2	60-89	Levemente diminuída
3	30-59	Moderadamente diminuída
4	15-29	Severamente diminuída
5	Abaixo de 15	Falência funcional renal

Os fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento da DRC são diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, sexo masculino, raça negra, idade, tabagismo e presença de insuficiência renal crônica (IRC) terminal na família. Além disso, praticamente todos os

fatores de risco cardiovasculares, especialmente dislipidemia, obesidade, disfunção endotelial e estado inflamatório crônico também estão associados à DRC (LUYCKX *et al.*, 2017).

As doenças periodontais incluem diferentes manifestações da doença, as mais comuns e prevalentes são a gengivite e a periodontite. A gengivite é considerada a forma mais branda da doença periodontal, pois não afeta as estruturas de suporte dos dentes e é reversível, sendo extremamente prevalente na população mundial. Já a periodontite é mais grave, e consiste na perda de tecido conjuntivo e ósseo afetando, portanto todo o aparato de sustentação dos dentes, e se caracterizando por ser uma das principais causas da perda dentária em adultos. As DP são causadas por microrganismos patogênicos orais, sendo que uma variedade de fatores sociais, comportamentais e genéticos influenciam no estabelecimento e progressão da doença. E embora as bactérias sejam necessárias para o início da doença, a resposta inflamatória do hospedeiro que determina a extensão e gravidade da destruição tecidual (VAN DYKE, 2008; PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005).

Segundo Hickey *et al.* (2020) a disbiose da microbiota oral, e a disseminação dos microrganismos ou seus produtos às partes extremas do corpo são as causadoras de muitos dos efeitos sistêmicos que são associados à DP. Assim como, há evidências sugerindo que as consequências sistêmicas da DRC tem um efeito multifatorial na cavidade oral.

Nessa perspectiva, muitos são os fatores apontados pelos estudos epidemiológicos que poderiam servir de plausibilidade biológica para a associação entre DP e DRC. Dentre eles, podem-se destacar o estresse oxidativo, estado pró-inflamatório sistêmico, resistência à insulina, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, entre outros (KITAMURA *et al.*, 2019).

Os pacientes afetados pela doença periodontal severa demonstram níveis locais elevados de numerosas citocinas associadas à degradação do tecido conjuntivo e reabsorção óssea, incluindo a IL-1b, IL-6 e TNF- α . Em contraste, o tratamento periodontal está associado à diminuição dos níveis dessas citocinas locais (GRAVES, 2008). Dessa forma, inflamação sistêmica de baixa intensidade originada a partir da doença periodontal tem sido proposta como uma possível explicação para a associação entre doenças periodontais e vários(as) outros(as) distúrbios/doenças sistêmicas (MOUTSOPOULOS; MADIANOS, 2006). Corroborando esta hipótese, estudos têm observado que pacientes com periodontite têm níveis séricos aumentados de numerosos marcadores inflamatórios incluindo PCR, IL-1b, IL-6 e TNF- α , o que sugere um estado pró-inflamatório sistêmico (LOOS, 2005; ANDRUKHOV *et al.*, 2011).

Devido à variabilidade das definições relatadas nos estudos há dificuldades em termos

de comparação, então apesar de haver evidências de uma possível associação entre DP e DRC, a relação entre como elas interagem no que diz respeito à direcionalidade e causalidade ainda não é clara (CHAMBRONE *et al.*, 2013; LINDEN; LYONS; SCANNAPIECO, 2013; HICKEY *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a realização de uma revisão da literatura que tem por objetivo analisar criticamente a evidência científica disponível referente à associação entre a doença periodontal e a doença renal crônica é de extrema relevância. Uma avaliação desta natureza tem, em última análise, o intuito de munir o profissional da odontologia, de informações atualizadas e com um olhar crítico a respeito da aplicabilidade desta evidência na perspectiva do cuidado ao paciente na prática clínica.

2. ARTIGO CIENTÍFICO

O desenvolvimento do trabalho será apresentado por meio de um artigo científico intitulado:

Inter-relação entre doença periodontal e doença renal crônica: ilusão ou veracidade?

Gabrielle Pedroni¹, Juliano Cavagni².

¹ Iniciação científica em Periodontia da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Professor Adjunto de Periodontia da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma doença de prevalência importante ao redor do mundo e é considerada um importante problema de saúde pública devido ao elevado percentual de mortalidade associado a ela. A DRC e a doença periodontal (DP) guardam semelhanças entre si à medida que ambas as doenças compartilham uma série de fatores de risco em comum, como por exemplo, o diabetes e o tabagismo. A DP por ser uma doença infecto-inflamatória que acomete os tecidos de proteção e sustentação dos dentes, e tem o potencial de levar a uma inflamação sistêmica de baixa intensidade de forma crônica, tem sido relacionada à DRC. Recentemente a literatura tem estudado uma possível associação entre as duas doenças, tentando assim, elucidar a plausibilidade dos possíveis processos biológicos envolvidos e estabelecer uma possível relação de causa e efeito entre as doenças. Portanto, o objetivo desse trabalho foi analisar criticamente os artigos científicos disponíveis na literatura referentes à associação entre a doença periodontal e a doença renal crônica. Para isso foi realizada uma busca ampla e crítica de artigos científicos nas bases de dados nacionais e internacionais online, incluindo estudos pré-clínicos, observacionais e de intervenção que eram relacionados ao escopo do estudo, sem restrições no idioma e data de publicação. Os resultados observados demonstram que existe uma associação entre as doenças demonstrada por um número notável de estudos epidemiológicos com amostras representativas e de

tamanho considerável, além de ajustes estatísticos para importantes fatores de confusão. Um pequeno número de estudos em modelo animal e ensaios clínicos randomizados foram publicados com importantes limitações metodológicas foram publicados impedindo conclusões definitivas a respeito de plausibilidade biológica e prognóstico. Conclui-se, portanto, que a relação entre a DRC e a DP ainda permanece no plano da associação e, estudos bem delineados buscando o entendimento dos mecanismos biológicos e do impacto de abordagens terapêuticas sobre ambas as condições são necessários para que, de fato, uma relação de causalidade entre as doenças seja apontada. Nesse sentido, considerando o estágio atual do conhecimento da relação entre doença renal e doença periodontal, parece precipitado indicar qualquer intervenção periodontal para reduzir marcadores de DRC e, tampouco indicar qualquer abordagem nefrológica com objetivo de interferir sobre parâmetros clínicos periodontais.

Palavras-chave: Doença periodontal; Doença renal crônica; Revisão literatura.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) has an important prevalence around the world and it is considered an important public health problem because of the high percentage of mortality. CKD and periodontal disease (PD) have similarities with each other, insofar as both diseases share many common risk factors, such as diabetes and smoking. Periodontal diseases, comprises a group of diseases that affects the protective and supporting structures of the teeth, and are associated to chronic low-intensity systemic inflammation, which has been linked to CKD. Recently, the literature has studied a possible association between the two diseases, thus trying to elucidate the plausibility of the possible biological processes involved and establish a possible cause-effect relationship between both diseases. This work aimed to critically analyze the scientific articles available in the literature regarding the association between periodontal disease and chronic kidney disease. For this, a broad and critical search of scientific articles was carried out in the national and international online databases, including pre-clinical studies, observational, and intervention studies related to the scope of the present work without restrictions on language and date of publication. The results observed demonstrate that there is an association between the diseases demonstrated by a considerable number of epidemiological studies with representative samples of considerable

size and statistical adjustments for important confounding factors. A small number of animal model studies and randomized clinical trials have been published with important methodological limitations, preventing definitive conclusions regarding biological plausibility and prognosis. Therefore, we concluded that the relationship between CKD and PD still remains in the association plan and well-designed studies seeking to understand the biological mechanisms and the impact of therapeutic approaches on both conditions are necessary for a relationship of causality between the diseases is pointed out. In this sense, considering the current stage of knowledge of the relationship between kidney disease and periodontal disease, it seems premature to indicate any periodontal intervention to reduce CKD markers, nor to indicate any nephrological approach aimed to interfere in clinical periodontal parameters.

Keywords: Periodontal disease; Chronic kidney disease; Literature review.

2.1 Introdução

A doença renal crônica (DRC) compreende um conjunto de diversas patologias renais, incluindo desde pacientes com disfunção renal leve, pacientes em diálise, até transplantados renais (SHOJI *et al.*, 2012). No Brasil, estima-se que mais de dez milhões de pessoas tenham a doença, das quais mais de 130 mil realizaram tratamento dialítico, sendo a maioria do gênero masculino. A taxa de mortalidade anual desses pacientes é bastante significativa e no ano de 2018 foi de aproximadamente 19% (SBN, 2018). A DRC é considerada um importante problema de saúde pública devido ao elevado percentual de mortalidade associado a ela e o seu tratamento, na grande parte dos pacientes, é financiado única e exclusivamente pelo SUS.

Segundo o relatório da conferência *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2012) a DRC pode ser definida como uma anormalidade na função ou estrutura renal, presente por pelo menos 3 meses, com implicações para a saúde do indivíduo. É classificada com base na taxa de filtração glomerular ($TFG \leq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e albuminúria ($> 30 \text{ mg/g}$).

Os fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento da DRC são diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, sexo masculino, raça negra, idade, tabagismo e presença de insuficiência renal crônica (IRC) terminal na família. Além disso, praticamente

todos os fatores de risco cardiovasculares, especialmente dislipidemia, obesidade, disfunção endotelial e estado inflamatório crônico também estão associados à DRC (LUYCKX *et al.*, 2017).

As doenças periodontais incluem diferentes manifestações da doença, as mais comuns e prevalentes são a gengivite e a periodontite. A gengivite é considerada a forma mais branda da doença periodontal, pois não afeta as estruturas de suporte dos dentes e é reversível, já a periodontite é mais grave, e consiste na perda de tecido conjuntivo e ósseo afetando, portanto todo o aparato de sustentação dos dentes. As DP são causadas por microrganismos patogênicos orais, e embora eles sejam necessários para o início da doença, a resposta inflamatória do hospedeiro que determina a extensão e gravidade da destruição tecidual (VAN DYKE, 2008; PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005).

Segundo Hickey *et al.* (2020) a disbiose da microbiota oral, e a disseminação dos microrganismos ou seus produtos às partes extremas do corpo são as causadoras de muitos dos efeitos sistêmicos que são associados à DP. Assim como, há evidências sugerindo que as consequências sistêmicas da DRC tem um efeito multifatorial na cavidade oral.

Nessa perspectiva, muitos são os fatores apontados pelos estudos epidemiológicos que poderiam servir de plausibilidade biológica para a associação entre DP e DRC. Dentre eles, podem-se destacar o estresse oxidativo, estado pró-inflamatório sistêmico, resistência à insulina, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, entre outros (KITAMURA *et al.*, 2019). Assim como, os pacientes afetados pela DP severa demonstram níveis locais elevados de numerosas citocinas associadas à degradação do tecido conjuntivo e reabsorção óssea, incluindo a IL-1b, IL-6 e TNF- α . Em contraste, o tratamento periodontal está associado à diminuição dos níveis dessas citocinas locais (GRAVES, 2008).

Mesmo havendo evidências sobre a possível associação entre DP e DRC, uma análise pormenorizada acerca dos mecanismos que servem de plausibilidade biológica envolvida no processo, e como ambas doenças interagem em termos de causalidade, ainda se faz necessária.

Dessa forma, o estudo objetiva realizar uma revisão da literatura, considerando o estado da arte referente à possível relação entre a DP e a DRC. Assim, será feita uma análise minuciosa da evidência oriunda de estudos pré-clínicos, epidemiológicos e de intervenção com intuito de trazer informações a serem disponibilizadas aos cirurgiões-dentistas, contribuindo no entendimento a respeito da temática na perspectiva do cuidado ao paciente.

2.2 Metodologia

Com o objetivo de analisar de forma crítica a literatura disponível sobre a associação entre DP e DRC, foi realizada uma revisão de literatura com busca sistematizada nas seguintes bases de dados nacionais e internacionais: National Center of Biotechnology Information (NCBI) / PubMed, Cochrane library, SciELO e Portal Regional da BVS. Assim como, os seguintes MeSH terms foram utilizados: (Periodontal disease) AND (Chronic kidney disease) AND (in animals) para busca de estudos pré-clínicos, e (Chronic Periodontitis) AND (Renal Insufficiency, Chronic) para busca dos estudos observacionais e de intervenção. Dessa forma, foram analisados artigos científicos de estudos pré-clínicos, observacionais e de intervenção. Após a busca, foi realizada leitura dos títulos e resumos por um único examinador (G.P.), e foram selecionados para leitura completa os artigos relevantes que estivessem relacionados ao escopo do estudo. Entre os artigos selecionados na busca sistematizada e lidos individualmente, foram incluídos para a revisão final 19 artigos. Não houve restrições no idioma ou data de publicação, e os artigos, os quais não foi possível o acesso foram excluídos.

2.3 Resultados

Os estudos analisando a associação entre Doença Periodontal e Doença Renal Crônica compreendem desde estudos pré-clínicos (em animais), estudos populacionais (observacionais), até os estudos de intervenção. Poucos foram os estudos, em animais, que associaram DP e DRC (Quadro 2). Há apenas 2 estudos disponíveis na literatura, um deles (MANDALUNIS *et al.*, 2003) avaliando a influência da DRC sobre DP em ratos, onde evidenciou-se que a DRC acelera a progressão da DP. Já o outro estudo, com cães e gatos (HALL *et al.*, 2021), avaliando os benefícios da raspagem, alisamento e polimento. Este é o único estudo pré-clínico que avalia DP sobre desfechos nefrológicos, dessa forma correlacionando DP, biomarcadores de dano e marcadores da função renal comprometida. Os resultados evidenciam que quanto maior a gravidade da doença periodontal, maior foi a expressão de biomarcadores da DRC.

A maior parte dos estudos desenvolvidos sobre o tema utilizam delineamento do tipo observacional (transversal, coorte e caso-controle) com predominância dos estudos de caráter

transversal (Quadro 3). Os estudos ocorrem com diferentes populações ao redor do mundo com tamanhos amostrais representativos, na maioria dos artigos. Em relação à metodologia utilizada, no que se refere às definições utilizadas para identificar DP e DRC, os estudos diferem. Contudo, com relação aos parâmetros de DRC, a definição mais frequentemente utilizada foi a do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2012). E nessa perspectiva, mesmo possuindo definições diferentes em relação à DP os protocolos de exame periodontal são completos, ou seja, exames da boca toda, com apenas um estudo que analisou somente 10 dentes (ZHAO *et al.*, 2014). É importante destacar que a análise de dados da maioria dos artigos incluiu ajustes para fatores confundidores, como também, foram apresentadas informações sobre a calibração dos examinadores. Em relação à metodologia dos estudos, a maioria utilizou exames clínicos e laboratoriais para análise dos desfechos.

Quase a totalidade dos estudos observacionais (KSHIRSAGAR *et al.*, 2005; FISHER *et al.*, 2008a; FISHER *et al.*, 2008b; GRUBBS *et al.*, 2011; SCHÜTZ *et al.*, 2020; IWASAKI *et al.*, 2012; SHARMA *et al.*, 2014; GRUBBS *et al.*, 2015; SHARMA *et al.*, 2021; TADAKAMADLA *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 2014) encontrou uma associação significativa para a relação entre DP e DRC, associando também o edentulismo a DRC (FISHER *et al.*, 2008a; FISHER *et al.*, 2008b). Isso indica que a periodontite moderada/grave esteve associada a maior chance de desenvolvimento de DRC, com estimativas variando entre 1.5 e 4.1, maior gravidade da DRC, diminuição da função renal, assim como, a DP leve também tem sido associada à insuficiência renal (DRC). Adicionalmente, a DRC também aumenta as chances de DP, com maior número de bolsas periodontais, e pacientes em hemodiálise possuem mais problemas periodontais e perda óssea (OR 3.96 IC95% 2.6–5.9), (SHARMA *et al.*, 2014). Por outro lado, houve um estudo (BROTTO *et al.*, 2011) o qual, no modelo utilizado para análise, a periodontite severa não esteve relacionada a disfunção renal na população de estudo, a qual era composta por brasileiros.

Corroborando os achados dos estudos populacionais, os estudos de intervenção (Quadro 4) sobre a associação entre DP e DRC demonstram uma boa resposta clínica dos pacientes submetidos às intervenções não cirúrgicas periodontais (ALMEIDA *et al.*, 2016; ARTESE *et al.*, 2010; VILELA *et al.*, 2011; WEHMEYER *et al.*, 2013). Contudo, muitos são os problemas metodológicos que interferem na validade dos achados. Os estudos de intervenção apresentam tamanho amostral pequeno, onde maioria dos artigos não apresenta, nas análises, ajustes para fatores confundidores importantes, como o diabetes, fumo e

hipertensão. Como também, há um estudo sem randomização (VILELA *et al.*, 2011) e outro piloto, sem grupo de comparação/controle (ALMEIDA *et al.*, 2016). Em relação à metodologia utilizada, no que se refere aos parâmetros de DP e DRC, assim como nos estudos observacionais, os estudos diferem nas definições, sendo maioria dos pacientes pré-dialíticos (estágios 3 e 4 da DRC), um estudo com pacientes com doença renal em estágio terminal (FANG *et al.*, 2015), e outro com pacientes em diálise (WEHMEYER *et al.*, 2013). As intervenções realizadas foram similares, de forma que quase todos os estudos realizaram orientações de higiene bucal, e raspagens supra e subgingivais. Apenas um estudo (WEHMEYER *et al.*, 2013) utilizou terapia antimicrobiana concomitante. O tempo de acompanhamento após as intervenções foi semelhante, chegando a no máximo 6 meses.

Os estudos de intervenção demonstraram que após o tratamento periodontal houve boas respostas clínicas periodontais dos pacientes com DRC, com um aumento da TFG (ALMEIDA *et al.*, 2016; ARTESE *et al.*, 2010) e redução da carga inflamatória (VILELA *et al.*, 2011). Em contrapartida, um estudo com pacientes em diálise (WEHMEYER *et al.*, 2013) demonstrou que o tratamento periodontal melhorou a medida clínica de profundidade de sondagem (PS), mas não teve impacto nos marcadores séricos da inflamação.

QUADRO 2

Autor/ano/país	Objetivo	Amostra	Metodologia	Resultados	Conclusões	Observações
Mandalunis <i>et al.</i> , 2003/ Argentina	Avaliar efeito da IR nos padrões de alteração óssea para ocorrência de DP.	20 ratos Wistar machos	4 grupos experimentais: controle, IR, DP, IR + DP. Indução da IR por nefrectomia e DP por ligadura. Histomorfometria e parâmetros histoquímicos.	Superfície óssea de reabsorção total, superfície de reabsorção óssea ativa, o número de osteoclastos, altura do ligamento periodontal e diminuição da formação óssea, foram maiores no grupo que associa DP e IR.	Os resultados parecem indicar que a IR amplia os efeitos da DP, aumentando a reabsorção óssea e, conseqüentemente, a perda óssea. Aceleraram a progressão da doença.	Estudo é o único avaliando influência da DRC sobre DP em ratos. Tamanho amostral do estudo não é tão significativo.
Hall <i>et al.</i> , 2021/ Estados Unidos	Avaliar os benefícios e riscos inerentes aos procedimentos de raspagem dentária, com base em biomarcadores séricos e urinários para função renal e lesão tecidual, em cães e gatos.	31 cães e 31 gatos (maioria mais velhos)	Estudo prospectivo, amostras de sangue e urina coletadas uma semana antes do procedimento, seis horas após e uma semana após os procedimentos.	Nas amostras de 1 semana antes dos procedimentos o aumento da idade e a gravidade da doença dentária foram associadas a valores anormais de biomarcadores de função renal. 6h após procedimento houve um aumento do número de gatos com concentrações elevadas do biomarcador da função renal e esse biomarcador persistiu elevado uma semana após procedimento.	Evidências de uma correlação entre DP, biomarcadores de dano ao tecido renal e marcadores da função renal comprometida. Os procedimentos de raspagem dentária têm potencial para melhorar função renal em animais durante os estágios iniciais da DRC, se não houver outras complicações.	Único estudo que avaliou DP sobre desfechos nefrológicos, em cães e gatos. Possui variabilidade entre os animais devido idade e sexo.

Legenda: IR- Insuficiência renal; DP- Doença periodontal.

Fonte: o autor

QUADRO 3

(continua)

Autor/ano/país	Amostra	Metodologia	Definição DP	Definição DRC	Resultados	Conclusões	Observações
ESTUDOS TRANSVERSAIS							
Kshirsagar <i>et al.</i> /2005/ Estados Unidos	5537 indivíduos; 45-64 anos	Transversal. Exame clínico periodontal e laboratoriais.	Periodontite leve: ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com PI ≥ 4 mm; Periodontite severa: ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com PI ≥ 6 mm e 1 sítio com PS ≥ 5 mm; Saudável/gengivite: não se enquadra nas categorias acima.	TFG <60 mL/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ou estágio 3 de DRC, e creatinina sérica $>1,4$ mg/dL (124 mol/L) para homens e $>1,2$ mg/dL (106 mol/L) para mulheres.	Sem periodontite: 2314 (42%), Média TFG: 110 ml/min/ $1,73\text{m}^2$; Periodontite leve: OR 2.00 (IC 95% 1.23-3.24) 2276 (41%), Média TFG: 108 ml/min/ $1,73\text{m}^2$; Periodontite severa: OR 2.14 (IC 95% 1.19-3.85) , 947 (17%) Média TFG: 109 ml/min/ $1,73\text{m}^2$	Na análise multivariada, associação significativa entre DP (leve e severa) e insuficiência renal (DRC).	Ajuste para fatores de confusão importantes da doença cardiovascular e DRC. Tamanho amostral alto.
Fisher <i>et al.</i> /2008a/ Estados Unidos	12947 indivíduos; >18 anos	Transversal, retrospectivo. Exames clínico periodontal, microbiológicos e laboratoriais.	3 categorias: Sem periodontite, Periodontite, Edêntulo; Periodontite: ≥ 1 dente com ≥ 4 mm e SS.	TFG de 15 a 59 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, baseado nos estágios 3 e 4 do KDOQI	Sem periodontite: 10066 (83,5%); Periodontite: 1271 (6%) OR 1.60 (IC 95% 1.16-2.21) ; Edêntulo: 1610 (10,5%) OR 1.85 (IC 95% 1.34-2.56)	DP e edentulismo associados, na análise multivariada, a DRC em adultos norte-americanos.	Ajuste para fatores confundidores importantes. Analisou edêntulos.
Fisher <i>et al.</i> / 2008b/ Estados Unidos	4053 indivíduos; > 40 anos	Transversal, retrospectivo. Exames clínico periodontal, microbiológicos e laboratoriais.	3 categorias: Sem periodontite, Periodontite, Edêntulo; Periodontite: ≥ 1 dente com ≥ 4 mm e SS.	TFG de 15 a 59 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, baseado nos estágios 3 e 4 do KDOQI	Sem periodontite: 2724 (74,4%); Periodontite: 526 (8,5%); Edêntulo:803 (17,1%) OR 1.64 (IC 95% 1.11-2.44) .	Adultos edêntulos possuem maior tendência a ter DRC.	Ajuste para fatores confundidores.

(continuação)

Autor/ano/país	Amostra	Metodologia	Definição DP	Definição DRC	Resultados	Conclusões	Observações
ESTUDOS TRANSVERSAIS							
Grubbs <i>et al.</i> /2011/ Estados Unidos	6199 indivíduos; 21-75 anos	Transversal. Exames clínicos periodontais e laboratoriais.	Dicotômico: ausente/leve; moderada/severa; Moderada/severa: ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com PI ≥ 4 mm ou PS ≥ 5 mm.	Albuminúria ≥ 30 mg/g e/ou TFG de 15 a 59 ml/min/1.73 m ²	Periodontite moderada/severa: OR 1.51 (IC 95% 1.13 - 2.02) Subgrupo etnia branca - não hispânico OR 1.72 (IC 95% 1.15 - 2.56)	Pacientes com periodontite moderada/severa tiveram aproximadamente 50% mais chance de ter DRC, na análise ajustada. No modelo totalmente ajustado, associação entre DP e DRC não foi significativamente diferente entre grande maioria dos subgrupos.	Ajuste para fatores confundidores importantes.
Brotto <i>et al.</i> / 2011/ Brasil	60 indivíduos sistemicamente saudáveis, não-fumantes; 32-58 anos; ≥ 14 dentes;	Transversal, retrospectivo; Exame periodontal completo.	Periodontite crônica: ≥ 4 dentes com ≥ 1 sítio com PS 3-5mm e ≥ 4 dentes com ≥ 1 sítio com PS 6-10mm.	NR. A disfunção renal foi analisada por marcadores como ureia, creatinina, ácido úrico e albumina, no soro e na urina, assim como, a TFG.	Pacientes com saúde periodontal: 30 (50%) Média TFG: 81,27 ml/min/1,73m ² ; Pacientes com periodontite crônica: 30 (50%) Média TFG: 78,16 ml/min/1,73m ² .	No modelo utilizado para análise, periodontite severa não esteve relacionada à disfunção renal nessa população.	Examinador calibrado. Dificuldade de definir a gravidade da periodontite necessária para desencadear reações sistêmicas.
Schütz <i>et al.</i> / 2020/ Brasil	139 indivíduos com DRC estágios 3,4 e 5	Transversal. Exames clínicos periodontais e laboratoriais.	Periodontite severa: ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com PI ≥ 6 mm e ≥ 1 sítio com PS ≥ 5 mm. Além disso, ≥ 2 dentes com PI ≥ 6 mm e PS ≥ 5 mm interproximal.	DRC estágios 3,4 e 5 (KDIGO): 3 e TFG entre 30-59 mL/min/1,73 ² ; 4 com eTFG entre 15-29 mL/min/1,73 ² ; e 5 com eTFG inferior a 15 mL/min/1,73 ² (sem estar em tratamento de diálise)	Periodontite severa no estágio 4 da DRC: RRR 2.83 (IC 95% 1.15 – 6.92) . Periodontite severa no estágio 5 da DRC: RRR 3.39 (IC 95% 1.21 – 9.49) . ≥ 2 dentes com PI ≥ 6 mm no estágio 5: RRR 3,90 (IC95% 1,3-11,6)	Nas análises uni e multivariadas a periodontite grave foi associada a maior gravidade da DRC em pacientes pré-dialíticos. Os resultados suportam a possível influência da periodontite na gravidade da DRC.	Análises ajustadas para fatores confundidores. Examinador calibrado.

(continuação)

Autor/ano/país	Amostra	Metodologia	Definição DP	Definição DRC	Resultados	Conclusões	Observações
ESTUDOS DE COORTE							
Iwazaki <i>et al.</i> /2012/Japão	317 indivíduos; 75 anos	Retrospectivo, coorte. Exames clínicos periodontais e laboratoriais.	Condição periodontal definida pelo índice PISA. Comparação entre maior quartil x demais.	3 categorias para resultado da eTFG: (1) ≥ 60 , (2) 30-59 e (3) ≤ 29 mL/min/1,73 m ²	Pacientes maior PISA: OR 2.24 (IC 95% 1.05-4.79), 79 (24,9%), Média TFG: 56,2 ml/min/1,73m ² . Pacientes dos demais grupos: 238 (75,1%), Média TFG: 55,2 ml/min/1,73m ² .	DP pode ser um fator de risco envolvido na redução da função renal em idosos japoneses, através da associação multivariada entre pacientes com maior PISA (DP) e piora da função renal.	Análise de fatores confundidores para DRC e covariáveis potencialmente relevantes.
Sharma <i>et al.</i> /2014/Reino Unido	469 indivíduos com DRC; 19-92 anos	Coorte, longitudinal. Exames clínicos periodontais, salivares e microbiológicos.	Periodontite severa: ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com PI ≥ 6 mm e ≥ 1 sítio proximal com PS ≥ 5 mm; Periodontite moderada: ≥ 2 sítios proximais com PI ≥ 4 mm ou ≥ 1 sítios proximais com PS ≥ 5 mm. Periodontite ausente/leve: não se enquadra nas categorias	Estágio 3 de DRC e um declínio na eTFG de ≥ 5 ml/min/ano ou ≥ 10 ml/min/5 anos, ou uACR na urina ≥ 70 mg/mmol em três ocasiões consecutivas, ou estágio 4/5 de DRC.	Periodontite severa: OR 3.77 (IC 95% 2.52–5.65) e periodontite: OR 3.96 (IC 95% 2.65–5.90).	Na análise multivariada, pacientes com DRC tiveram aproximadamente 4 vezes mais chance de ter periodontite. Prevalência, severidade e extensão de periodontite crônica nos pacientes do estudo são altas e maior que em uma população semelhante.	Ajustado para alguns fatores de confusão. Amostra significativa.
Grubbs <i>et al.</i> /2015/Estados Unidos	699 indivíduos afro-americanos	Retrospectivo, coorte. Exames clínicos periodontais	Periodontite severa: ≥ 2 sítios proximais (não no mesmo dente) com PI ≥ 6 mm e ≥ 1 sítio proximal com PS ≥ 5 mm; Periodontite moderada: ≥ 2 sítios proximais com PI ≥ 4 mm ou ≥ 2 sítios proximais com PS ≥ 5 mm. Periodontite leve: ≥ 2 sítios proximais com PI ≥ 3 mm, ≥ 2 sítios proximais com PS ≥ 4 mm ou 1 sítio com ≥ 5 mm.	eTFG < 60 ml/min/1.73 ² acompanhada por rápido declínio da eTFG (perda anual $> 5\%$).	DP severa RRR 4.18 (IC 95% 1.68 – 10.39). A prevalência de PS ≥ 4 mm 18,6% e ≥ 5 mm 11,2%. A prevalência de PI ≥ 3 59,5%, ≥ 4 mm 25,3% e ≥ 6 mm 8,5%.	No modelo multivariado totalmente ajustado, DP grave foi associada a um declínio da função renal clinicamente significativo (4 vezes maior), demonstrando a potencial importância da DP na progressão da DRC.	Ajustado para potenciais fatores de confusão: idade, sexo, hipertensão, diabetes, tabagismo e renda.

(conclusão)

Autor/ano/país	Amostra	Metodologia	Definição DP	Definição DRC	Resultados	Conclusões	Observações
ESTUDOS DE COORTE							
Sharma <i>et al.</i> /2021/ Reino Unido	613 indivíduos com DRC estágios 3,4 e 5	Coorte. Exames clínicos periodontais e laboratoriais.	Periodontite severa: ≥ 2 locais interproximais com PI ≥ 6 mm (não no mesmo dente) e ≥ 1 local interproximal com PS ≥ 5 mm. Periodontite moderada: ≥ 2 locais interproximais com PI ≥ 4 mm ou ≥ 2 interproximais com PS ≥ 5 mm.	Estágio 3 da DRC com um declínio estimado da eTFG ≥ 5 ml/min/ano ou ≥ 10 ml/min/5 anos; ou estágio 4 ou 5 DRC (pré-diálise); ou uACR > 70 mg/mmol em três ocasiões.	Aumento de 10% no PISA levou a uma diminuição de 3,0% na eTFG e uma diminuição de 10% na eTFG levou a um aumento de 25,0% no PISA.	Através de um modelo de equações estruturais, demonstrada associação entre inflamação periodontal e função renal, mediada pelo estresse oxidativo sistêmico (indicando possível relação causal bidirecional).	Realizou ajustes para fatores confundidores importantes. Tamanho amostral alto
ESTUDOS CASO-CONTROLE							
Tadakamada <i>et al.</i> /2014/ Austrália	224 - 74 indivíduos com DRC e 150 controles saudáveis	Caso-controle. Exames clínicos (cárie e higiene oral) e periodontais	CPI - gengivite e periodontite - 0 (saudável), 1 (sangramento), 2 (cálculo), 3 bolsas periodontais rasas e 4 bolsas periodontais profundas.	5 estágios da DRC KDOQI - TFG (ml/min/1.73 m ²) ≥ 90 estágio (1), 60-89 (2), 30-59 (3), 12-29 (4) e <15 ou diálise (5)	Nenhum dos pacientes com DRC apresentava periodonto saudável e a prevalência geral de bolsas periodontais (70,3%) em doentes foi significativamente maior do que os controles (18,9%).	Pacientes com DRC com prevalência maior de bolsas periodontais. Higiene bucal, estado gengival e periodontal pioraram com o aumento do estágio da DRC.	Estudo conciso e com tamanho amostral razoável.
Zhao <i>et al.</i> /2014/ China	306 - 102 casos (pacientes em HD) e 204 controles.	Caso-controle. Exames clínicos periodontais (apenas em 10 dentes/parcial) e tomografia cone-beam	CPI - sem sinais clínicos (CPI 0), tendo gengivite (CPI 1), periodontite precoce (CPI 2), periodontite moderada (CPI 3) e periodontite grave (CPI 4), assim como CPI X - exclusão (menos de dois dentes presentes)	Em hemodiálise 3X por semana a 1 ano	A porcentagem de sextantes com CPI 3 e 4 em pacientes em HD foi 2,5x maior que nos controles. Pacientes em HD, 40% perda de inserção clínica de 4-5 mm, apresentaram perda óssea mais severa, como também maior envolvimento de furca.	Os pacientes chineses em HD têm problemas periodontais mais graves e maior perda óssea periodontal quando comparados com a população saudável.	Pacientes já em tratamento de hemodiálise. Ilustra bem a condição periodontal dos chineses em hemodiálise.

Legenda: TFG- Taxa de filtração glomerular; DRC- Doença renal crônica; DP- Doença periodontal; PI- Perda de inserção; PS- Profundidade de sondagem; KDOQI- Kidney Disease Outcome Quality Initiative; OR- Odds ratio; IC- Intervalo de confiança; NR- Não relatado; KDIGO- Kidney Disease: Improving Global Outcomes; eTFG- Estimativa

da taxa de filtração glomerular; RRR- Relative risk ratio; PISA- periodontal inflamed surface área; uACR- urine albumin-creatinine ratio; CPI- Índice periodontal comunitário; HD- Hemodiálise.

Fonte: o autor

QUADRO 4

(continua)

Autor/ano/país	Amostra	Metodologia	Definição DP	Definição DRC	Baseline	Intervenções	Avaliações	Resultados	Conclusões	Observações
Fang <i>et al.</i> /2015/ China	49 indivíduos com controle e 48 intervenção	ECR, de controle paralelo. Exames periodontais e sangue.	Periodontite crônica de acordo com AAP, média \geq 1 mm de PI, incluindo periodontite leve, moderada e grave	Pacientes com DRET, em média, 4 horas de hemodiálise 3X por semana.	PI (mm): Intervenção 3,61 (3,24–3,97), Controle 3,47 (2,58–4,31). Creatinina (mg/dL): Intervenção $9,96 \pm 1,85$, Controle $10,22 \pm 1,67$	OHB, instrumentação mecânica supra e subgingival. Profilaxia supragengival no grupo de intervenção 3 meses após a intervenção inicial, assim como, reforço das OHB.	6 semanas, 3 meses e 6 meses após a conclusão da terapia periodontal não cirúrgica	PI (mm): Intervenção 3,26 (2,04–3,87), Controle 3,46 (2,41–4,26). Creatinina (mg/dL): Intervenção $11,44 \pm 1,70$, Controle $10,18 \pm 1,67$	Artigo controverso, pois há aumento da creatinina e uréia no sangue após a terapia periodontal.	Resultados controversos
Almeida <i>et al.</i> /2016/ Brasil	26 indivíduos com DRC e DP severa	Estudo piloto de intervenção. Exames periodontais e de sangue.	30% dos sítios com PS > 4 mm (periodontite crônica generalizada), e pelo menos 2 sítios com PI > 6 mm e PS > 5 mm (periodontite severa)	DRC estágios 3 e 4, com estimativa eTFG superior a 20 mL/min/1,73 m ² e inferior a 70 mL/min/1,73 m ²	PI 4–5 mm (% sítios): 37.8 (33; 46) e PS 4–5 mm (%): 35.6 (28.2; 41.7). eTFG (mL/min/1.73 m ²): 34.6 (27; 44.7)	OHB, técnica de raspagem e alisamento supragengival e subgingival em locais com PS \geq 4 mm	90 e 180 dias após terapia periodontal	PI 4–5 mm (%): 17,5 (9,4; 31,9) e PS 4–5 mm (%): 1,8 (0,5; 7,9). eTFG (mL/min/1.73 m ²): 37,6 (28,6; 56)	Dados indicam aumento estatisticamente significativo no valor mediano de eTFG após o tratamento periodontal em pacientes com DRC. Resultados podem sugerir um benefício do tratamento periodontal.	Sem grupo controle, tamanho amostral pequeno, estudo piloto, e fatores confundidores como diabetes e fumo. Examinador calibrado.

(continuação)

Autor/ano/país	Amostra	Metodologia	Definição DP	Definição DRC	Baseline	Intervenções	Avaliações	Resultados	Conclusões	Observações
Artese <i>et al.</i> /2010/ Brasil	21 pacientes PD e 19 sem DRC	Estudo de intervenção. Exames periodontais e de sangue.	Periodontite crônica com pelo menos 4 locais em três diferentes dentes, com PI ≥ 4 mm e SS.	Diagnóstico clínico de IR e TFG entre 89 e 15 ml/min, em tratamento conservador (pré-diálise).	PI ≥ 7 mm (%): PD $33,2 \pm 14,4$; s/ DRC $25,4 \pm 17,0$. TFG: PD $46,5 \pm 21,3$; s/ DRC $91,7 \pm 24,7$.	OHB, raspagem e alisamento radicular ao longo de 6 a 8 semanas (por sextante). Ambos os grupos receberam tratamento periodontal não cirúrgico.	3 meses após tratamento	PI ≥ 7 mm (%): PD $4,2 \pm 9,1$, s/ DRC $1,6 \pm 2,9$. TFG: PD $50,7 \pm 26,8$; s/ DRC $105,3 \pm 28,5$.	O estudo demonstra que pacientes com DRC em pré-diálise apresentam boa resposta clínica periodontal ao tratamento periodontal não cirúrgico, de forma semelhante a pacientes sem evidência clínica de DRC.	Fatores confundidores como pacientes com diabetes e hipertensão. Tamanho amostral baixo.
Vilela <i>et al.</i> /2011/ Brasil	36 indivíduos com DRC e 20 grupo controle. Todos com periodontite crônica de moderada a severa.	Estudo de intervenção, não-randomizado. Exame médico completo, exames periodontais, de sangue e radiografias periapicais.	Periodontite crônica de moderada a severa. Pelo menos 2 dentes com sítios de PS ≥ 5 mm, pelo menos 1 sítio com PI ≥ 6 mm, e evidência radiográfica de perda óssea alveolar.	Estágios 3 e 4 da DRC. 2 diagnósticos documentados de proteinúria e/ou hematuria glomerular e uma TFG de <60 mL/min/1,73 m ² , medido com pelo menos 3 meses de intervalo.	PI (mm): DRC $2,92 \pm 0,92$; Controle $2,37 \pm 0,40$. PS (mm): DRC $2,90 \pm 1,13$, Controle $2,52 \pm 0,41$. eTFG (mL/min/1,73 m ²): DRC $34,27 \pm 16,02$, Controle $107,60 \pm 26,73$.	OHB, raspagem radicular e curetagem subgingival durante um período médio de 4 semanas.	Retornos em 15, 30, 60 e 90 dias e reavaliação 3 meses após terapia.	PI (mm): DRC $2,20 \pm 0,65$; Controle $2,02 \pm 0,43$. PS (mm): DRC $1,99 \pm 0,82$; Controle $1,98 \pm 0,40$.	Redução significativa de índices clínicos de PI e PS. Periodontite crônica mais grave em pacientes com DRC, o que induz uma resposta inflamatória sistêmica. Tratamento periodontal bem-sucedido reduz a carga inflamatória, pode ser uma intervenção importante durante o curso da DRC.	Sem randomização. Fatores confundidores como pacientes com diabetes e hipertensão.

(conclusão)

Autor/ano/país	Amostra	Metodologia	Definição DP	Definição DRC	Baseline	Intervenções	Avaliações	Resultados	Conclusões	Observações
Wehmeyer <i>et al.</i> /2013/ Estados Unidos	43 indivíduos	ECR e controlado. Exames periodontais e exames de sangue.	Periodontite moderada/severa (≥ 2 dentes com PI ≥ 6 mm e pelo menos 1 local com PS > 5 mm)	Paciente em diálise por pelo menos 3 meses	PS média (erro padrão): Controle 3,0 (0,17); Tratamento 2,8 (0,16). PS ≥ 4 mm: Controle 24,9 (4,21), Tratamento 22,9 (4,11).	Raspagem e alisamento radicular supra e subgingivais, terapia antimicrobiana de entrega local (PS > 5 mm). O tratamento foi feito em 1 ou 2 consultas.	3 e 6 meses após tratamento	3 meses - PS média (erro padrão): controle 2,9 (0,12); tratamento 2,4 (0,12). PS ≥ 4 mm: controle 21,7 (2,93); tratamento 11,5 (2,91). 6 meses - PS ≥ 4 mm: controle 19,8 (2,74); tratamento 11,7 (2,68).	O tratamento da periodontite em pacientes em diálise melhorou a medida clínica de PS ≥ 4 mm (6 meses após tratamento) mas não produziu um impacto observável nos marcadores séricos de inflamação.	Examinador calibrado e treinado. Ajustes para fatores confundidores. Amostra pequena e população relativamente saudável (desequilíbrio no diabetes).

Legenda: AAP- Academia Americana de Periodontia; ECR- Estudo clínico randomizado; DRET-Doença renal em estágio terminal; OHB- Orientação de higiene bucal; DRC- Doença renal crônica; DP- Doença periodontal; PI- Perda de inserção; PS- Profundidade de sondagem; eTFG- Estimativa da taxa de filtração glomerular; TFG- Taxa de filtração glomerular; SS- Sangramento à sondagem; IR- Insuficiência renal; PD- Pré-dialíticos.

Fonte: o autor

2.4 Discussão

O presente trabalho foi concebido com o objetivo de realizar uma revisão da literatura que contribui com informações a serem disponibilizadas aos cirurgiões-dentistas, sobre o estado da arte referente à possível relação entre a DP e a DRC. Assim, foi realizada uma análise minuciosa da evidência oriunda de estudos pré-clínicos, epidemiológicos e de intervenção disponíveis nas mais importantes bases de dados. Logo, fica evidenciado que poucos foram os estudos que avaliaram os mecanismos biológicos sobre a relação entre DP e DRC; inúmeros foram os estudos de associação a nível epidemiológico, os quais os estudos observacionais demonstraram uma associação positiva com possível relação bidirecional entre as doenças; poucos estudos de intervenção avaliaram prognóstico, com achados que devem ser observados com cautela devido aos problemas metodológicos relatados.

Os estudos pré-clínicos (em animais) têm sido especialmente importantes para o entendimento dos mecanismos biológicos que permeiam a relação entre doenças incluindo DRC (BECKER; HEWITSON, 2013) e doença periodontal (STRUILLOU *et al.*, 2010). Esses estudos tentam reproduzir em animais o que ocorre do ponto de vista clínico com seres humanos. Sendo os modelos animais com roedores e cães os mais comumente utilizados nesta área. Outro aspecto relevante, é que nos estudos pré-clínicos tem-se controle e podem-se isolar variáveis, ambientais e genéticas, que não são possíveis de controlar nos estudos em humanos. Desse modo, os estudos pré-clínicos procuram elucidar os possíveis mecanismos biológicos, pelos quais a DP interfere na severidade da DRC, contribuindo na geração de hipóteses e no planejamento de estudos epidemiológicos e clínicos futuros. Contudo, a literatura, de estudos em animais, os quais associaram DP e DRC, é escassa, com poucos estudos disponíveis até o momento (MANDALUNIS *et al.*, 2003; HALL *et al.*, 2021) o que impede conclusões definitivas a respeito dos mecanismos biológicos (plausibilidade biológica) que permeia a relação entre DP e DRC, para qualquer uma das vias de associação estudadas.

Os estudos de delineamento do tipo observacional compreendem a maior parte da literatura sobre a associação entre DP e DRC, trazendo resultados de relevância e importantes para construção do conhecimento atual sobre o tema, contudo o caráter observacional transversal limita a possibilidade de uma conclusão direta sobre uma eventual relação causal. Os estudos observacionais apresentam diversas fortalezas, como na sua análise de dados incluírem ajustes para fatores confundidores, o que é extremamente relevante, pois reduz de

forma importante o confundimento e aumenta a confiabilidade dos achados; os tamanhos amostrais altos, que reduzem a probabilidade de ocorrer erro aleatório e assim como, os protocolos de exame periodontal, na sua maioria, são completos, com exames da boca toda, o que reduz o viés de aferição em relação às estimativas de periodontite. Outro aspecto a ser mencionado, é que maioria dos estudos apresentou dados da calibração dos seus examinadores, o que também confere rigor metodológico e confiabilidade aos estudos. No entanto, os estudos observacionais também possuem limitações no que se refere às diferentes definições das doenças (DP e DRC), corroborando os achados de Hickey *et al.* (2020), a variabilidade entre as definições relatadas dificulta as comparações dos achados e se observa, na maioria dos casos, apenas os estágios mais graves de DRC.

De acordo com a literatura disponível, o estágio atual do conhecimento sobre a associação entre DP e DRC se baseia numa associação positiva significativa entre as doenças, de modo que estágios mais graves da DP aparentemente estão mais associados ao declínio da função renal e estágios mais graves da DRC. Dessa forma, a periodontite moderada/grave está associada a maior chance de desenvolvimento de DRC, maior gravidade da DRC e diminuição da função renal. Da mesma forma que foi demonstrado em uma revisão sistemática de Deschamps-Lenhardt *et al.* (2019) onde os indivíduos com periodontite grave tinham aproximadamente 2 vezes mais chance de ter DRC, mesmo após os ajustes para os principais fatores confundidores (OR 2.26 IC95% 1.69-3.01). De forma semelhante, o estudo de Kshirsagar *et al.* (2005) demonstrou associação e maior chance de desenvolvimento da DRC também em indivíduos com periodontite leve (OR 2.0 IC95% 1.23-3.24). Adicionalmente, a DRC também está associada a pior condição periodontal dos indivíduos e aumenta as chances de desenvolvimento de DP, alertando para uma possível relação bidirecional entre as doenças.

Os estudos de intervenção disponíveis sobre a associação entre DP e DRC demonstraram que após o tratamento periodontal os pacientes com DRC tiveram um aumento da TFG (ALMEIDA *et al.*, 2016; ARTESE *et al.*, 2010) e redução da carga inflamatória, como visto também na revisão sistemática recente de Delbove *et al.* (2021). Entretanto, muitos são os problemas metodológicos que interferem na validade dos dados apresentados e impedem uma definição clara a respeito do impacto do tratamento tanto da DP sobre desfechos da DRC quanto do tratamento da DRC sobre desfechos periodontais. Dentre as limitações dos estudos pode-se destacar a ausência ajuste para fatores confundidores importantes, como é o caso do diabetes e hipertensão, dados estes que corroboram com os

achados da revisão crítica de Hickey *et al.* (2020). O fato dos indivíduos com DRC apresentarem diversas comorbidades envolvidas, assim como, a DP e DRC possuírem etiologia multifatorial com fatores de risco em comum, são características as quais permanecem como viés nos estudos. Portanto, mesmo com as evidências apresentadas é difícil ter uma conclusão clara e definitiva sobre prognóstico de pacientes portadores de ambas as doenças limitando significativamente a possibilidade de menção a qualquer interação uni ou bidirecional.

Da mesma forma que os artigos apresentados nessa revisão de literatura, o presente estudo também possui limitações no que se refere à busca dos artigos. A busca de artigos nas bases de dados foi realizada utilizando poucos MeSH terms, para dessa forma termos uma visão mais ampla e abrangente do tema, com um panorama do estado atual do conhecimento sobre associação entre DP e DRC. Contudo, essa estratégia de busca pode interferir na validade externa da revisão de literatura, ou seja, em como os resultados do estudo podem ser aplicados aos pacientes na prática clínica diária.

Diferentes modelos de causalidade têm sido propostos ao longo dos anos para tentar explicar a associação entre desfechos de doenças (HILL, 1965; ROTHMAN, 1976). Em vista disso, ainda que os modelos de causalidade sejam imperfeitos parece consenso na literatura que a causa de qualquer doença compreende uma constelação de componentes (causas) que agem em conjunto, interagem e levam à doença. A doença ocorre quando um conjunto de causas componentes suficientes para levar à doença estão presentes. Além disso cada constelação de causas pode ter diferentes causas componentes que levam à doença (ROTHMAN, 1976). Nesse sentido, com base na literatura disponível sobre a temática em tela e levando em consideração as características metodológicas e delineamentos experimentais dos estudos, parece que o modelo teórico disponível até o presente momento ainda não pode ser considerado robusto principalmente pelo fato de que ambas as doenças compartilham fatores de risco em comum (principalmente o diabetes e biofilme periodontopatogênico) que são muito mais próximos aos desfechos de ambas as doenças (SHARMA *et al.*, 2021; LERTPIMONCHAI *et al.*, 2019). Portanto, da maneira que foi constatado na presente revisão de literatura, a associação entre DP e DRC tem sido estudada e por meio dos estudos observacionais podemos demonstrar que há uma associação positiva entre elas, com uma possível bidirecionalidade. Entretanto, estudos de caráter epidemiológico limitam a extrapolação direta dos achados para a prática clínica.

O presente estudo permite que o seu conhecimento gerado transmita ao profissional cirurgião-dentista informações atualizadas e claras sobre a associação entre DP e DRC, permitindo que este tenha uma atenção integral ao paciente portador de ambas as doenças. É de notável importância que os profissionais cirurgiões-dentistas possam ficar atentos aos novos achados científicos sobre o tema, até que seja possível demonstrar a causalidade da relação, ou que o benefício do tratamento periodontal seja comprovado para melhora dos desfechos renais. Dessa forma, é importante ressaltar que o cirurgião-dentista não pode assumir na sua prática clínica que os achados sejam já comprovados e norteadores, evitando assim que abordagens no tratamento periodontal sejam equivocadas e indicadas de maneira precipitada.

2.5 Conclusão

A presente revisão de literatura demonstra, principalmente através de estudos de natureza epidemiológica, que há uma associação significativa entre DP e DRC, de modo que estágios mais graves da DP aparentemente estão mais associados ao declínio da função renal e maior risco de desenvolvimento de DRC. Da mesma forma que a DRC também está associada a pior condição periodontal e aumenta as chances de desenvolvimento de DP. Por isso, é imprescindível que o cirurgião-dentista esteja atento e atualizado sobre os novos achados científicos sobre o tema e informe os pacientes a esse respeito. É fundamental que o profissional diferencie de maneira clara a diferença de uma associação epidemiológica de uma eventual relação causal. Nesse sentido, considerando o estágio atual do conhecimento da relação entre doença renal e doença periodontal, parece precipitado indicar qualquer intervenção periodontal para reduzir marcadores de DRC e, tampouco indicar qualquer abordagem nefrológica com objetivo de interferir sobre parâmetros clínicos periodontais.

2.6 Referências

- ALMEIDA, S. *et al.* Periodontal treatment in patients with chronic kidney disease: a pilot study. **Journal of Periodontal Research**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 262–267, 2016.
- ARTESE, H. P. C. *et al.* Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. **Brazilian Oral Research**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 449–454, 2010.
- BECKER, G. J.; HEWITSON, T. D. Animal models of chronic kidney disease: Useful but not perfect. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 2432–2438, 2013.
- BROTTO, R. S. *et al.* Lack of correlation between periodontitis and renal dysfunction in systemically healthy patients. **European Journal of Dentistry**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 8–18, 2011.
- DELBOVE, T. *et al.* Effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate, reduction of inflammatory markers and mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1–18, 2021.
- DESCHAMPS-LENHARDT, S. *et al.* Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 385–402, 2019.
- FANG, F. *et al.* The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: A 6-month randomized controlled clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 537–546, 2015.
- FISHER, M. A. *et al.* Periodontal Disease and Other Nontraditional Risk Factors for CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 45–52, 2008a.
- FISHER, M. A. *et al.* Clinical and Serologic Markers of Periodontal Infection and Chronic Kidney Disease. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 79, n. 9, p. 1670–1678, 2008b.
- GRAVES, D. Cytokines That Promote Periodontal Tissue Destruction. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 79, n. 8, p. 1585–1591, 2008.
- GRUBBS, V. *et al.* Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. Clinical. **Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 711–717, 2011.
- GRUBBS, V. *et al.* The Association Between Periodontal Disease and Kidney Function Decline in African Americans: The Jackson Heart Study. **Journal of periodontology**, [s. l.], v. 86, n. 10, p. 1126–1132, 2015.
- HALL, J. A. *et al.* The impact of periodontal disease and dental cleaning procedures on serum and urine kidney biomarkers in dogs and cats. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 7 July, p. 1–26, 2021.
- HICKEY, N. A. *et al.* Exploring the putative interactions between chronic kidney disease and chronic periodontitis. **Critical Reviews in Microbiology**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 61–77, 2020.
- HILL, A. B. The environment and disease: association or causation? **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 58, n.5, p. 295–300, 1965.

- IWASAKI, M. *et al.* Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 59, n. 2, p. 202–209, 2012.
- KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1–138, 2012.
- KITAMURA, M. *et al.* Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 14, p. 3413, 2019.
- KSHIRSAGAR, A.V. *et al.* Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 650–657, 2005.
- LERTPIMONCHAI, A. *et al.* Periodontitis as the risk factor of chronic kidney disease: Mediation analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 631–639, 2019.
- LUYCKX, V. A. *et al.* Reducing major risk factors for chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 71–87, 2017.
- MANDALUNIS, P. M. *et al.* Alveolar Bone Response in an Experimental Model of Renal Failure and Periodontal Disease: A Histomorphometric and Histochemical Study. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 74, n. 12, p. 1803–1807, 2003.
- PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **Lancet**, [s. l.], v. 366, n. 9499, p. 1809–1820, 2005.
- ROTHMAN, K. J. CAUSES. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 104, n. 6, p. 587–592, 1976.
- SBN - SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Censo de Diálise de 2018**. São Paulo: SBN, 2018.
- SCHÜTZ, J. S. *et al.* Association between severe periodontitis and chronic kidney disease severity in predialytic patients: A cross-sectional study. **Oral Diseases**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 447–456, 2020.
- SHARMA, P. *et al.* The periodontal health component of the Renal Impairment in Secondary Care (RIISC) cohort study: A description of the rationale, methodology and initial baseline results. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 653–661, 2014.
- SHARMA, P. *et al.* Oxidative stress links periodontal inflammation and renal function. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 357–367, 2021.
- SHOJI, T. *et al.* Chronic kidney disease, Dyslipidemia, and atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 229–315, 2012.
- STRUILLOU, X. *et al.* Experimental Animal Models in Periodontology: A Review. **The Open Dentistry Journal**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 37–47, 2010.
- TADAKAMADLA, J.; KUMAR, S.; MAMATHA, G. P. Comparative evaluation of oral health status of chronic kidney disease (CKD) patients in various stages and healthy controls. **Special Care in Dentistry**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 122–126, 2014.

VAN DYKE, T. E. The Management of Inflammation in Periodontal Disease. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 79, n. 8s, p. 1601–1608, 2008.

VILELA, E. M. *et al.* Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. **Clinics**, [s. l.], v. 66, n. 4, p. 657–662, 2011.

WEHMEYER, M. M. H. *et al.* A randomized controlled trial of intensive periodontal therapy on metabolic and inflammatory markers in patients With ESRD: results of an exploratory study. **American journal of kidney diseases**, v.61, n.3, p.450-8, 2013.

ZHAO, D. *et al.* Evaluation of Periodontitis and Bone Loss in Patients Undergoing Hemodialysis. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 85, n. 11, p. 1515–1520, 2014.

3. CONCLUSÃO

O presente trabalho de conclusão de curso demonstra, através de uma revisão de literatura, a associação significativa e positiva entre DP e DRC. Os estudos, de diferentes delineamentos metodológicos, apontam para uma piora nos desfechos renais e maior chance de desenvolvimento da DRC quando os pacientes apresentam doença periodontal, principalmente em estágios mais avançados. Os resultados de ensaios clínicos devem ser observados com cautela e ainda não podem nortear os protocolos clínicos do tratamento periodontal. Nesse contexto, o trabalho proporciona embasamento para o cirurgião-dentista informar os pacientes com DP ou DRC dessa associação entre as doenças. No entanto, parece bastante precoce indicar, do ponto de vista clínico, qualquer abordagem periodontal com objetivo de reduzir marcadores nefrológicos e, tampouco, indicar abordagens nefrológicas para limitar o processo de destruição periodontal.

REFERÊNCIAS

- ANDRUKHOV, O. *et al.* Serum Cytokine Levels in Periodontitis Patients in Relation to the Bacterial Load. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 82, n. 6, p. 885–892, 2011.
- CHAMBRONE, L. *et al.* Periodontitis and chronic kidney disease: A systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 443–456, 2013.
- GRAVES, D. Cytokines That Promote Periodontal Tissue Destruction. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 79, n. 8, p. 1585–1591, 2008.
- HICKEY, N. A. *et al.* Exploring the putative interactions between chronic kidney disease and chronic periodontitis. **Critical Reviews in Microbiology**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 61–77, 2020.
- KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1–138, 2012.
- KITAMURA, M. *et al.* Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 14, p. 3413, 2019.
- LINDEN, G. J.; LYONS, A.; SCANNAPIECO, F. A. Periodontal systemic associations: Review of the evidence. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], v. 40, n. 14, p. 8–19, 2013.
- LOOS, B. G. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 76, n. 11, p. 2106–2115, 2005.
- LUYCKX, V. A. *et al.* Reducing major risk factors for chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 71–87, 2017.
- MOUTSOPOULOS, N. M.; MADIANOS, P. N. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: Paradigm of periodontal infections. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 1088, p. 251–264, 2006.
- PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **Lancet**, [s. l.], v. 366, n. 9499, p. 1809–1820, 2005.
- SBN - SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Censo de Diálise de 2018**. São Paulo: SBN, 2018.
- SHOJI, T. *et al.* Chronic kidney disease, Dyslipidemia, and atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 229–315, 2012.
- VAN DYKE, T. E. The Management of Inflammation in Periodontal Disease. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 79, n. 8s, p. 1601–1608, 2008.