

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA / PERIODONTIA

Tese

**DOENÇA PERIODONTAL COMO PREDITOR PARA O INÍCIO
DE DIÁLISE E MORTE EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL**

JASPER DA SILVA SCHÜTZ

Porto Alegre, outubro de 2023

Jasper da Silva Schütz

**DOENÇA PERIODONTAL COMO PREDITOR PARA O INÍCIO
DE DIÁLISE E MORTE EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL**

Linha de pesquisa

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

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

Orientador: Prof. Dr. Tiago Fiorini

Porto Alegre, outubro de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Schütz, Jasper da Silva
DOENÇA PERIODONTAL COMO PREDITOR PARA O INÍCIO DE
DIÁLISE E MORTE EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL / Jasper da Silva
Schütz. -- 2023.
68 f.
Orientador: Tiago Fiorini.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de
Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,
2023.

1. Doença periodontal. 2. Insuficiência renal
crônica. 3. Mortalidade. 4. Diálise. 5. Estudo
longitudinal. I. Fiorini, Tiago, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

É um momento de realização profissional e acadêmica, de fechamento de um ciclo e, sobretudo de demonstrar gratidão e agradecer a todos que estiveram comigo ao longo dessa longa jornada.

Quero começar agradecendo aos meus pais e minha irmã. Pai e Mãe, muito obrigado por todo o amor, dedicação e esforço para me educar. Vocês proporcionaram todas as ferramentas para que até aqui eu pudesse chegar. Não há palavras para definir o amor e gratidão que tenho por tudo que vocês são na minha vida e da mana! Minha irmã, muito obrigado por todo o companheirismo, apoio e amor. Mesmo com a distância, nunca deixaste de se fazer presente, de me apoiar e me aconselhar. Amo muito vocês!

Com esse suporte familiar, consegui chegar até essa Faculdade, para iniciar a graduação há 16 anos. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – minha casa, onde construí minha história profissional e também pessoal.

Aqui fiz minha graduação, duas especializações, mestrado e hoje finalizo meu doutorado.

Aos Professores, em especial os da Periodontia, meu respeito e gratidão por tudo o que me ensinaram. Deixo aqui um agradecimento particular aos Mestres, mas também amigos que fiz ao longo desses anos – Alex Haas, Eduardo José Gaio e Juliano Cavagni.

Ao meu orientador, Tiago Fiorini, muito obrigado por abrir as portas da Periodontia para mim – me convidando para acompanhar o curso de Especialização, ainda no ano de 2009. Gratidão por acreditar no meu potencial, por me orientar, aconselhar, puxar a orelha quando necessário.. Mas, em especial, obrigado pela tua amizade e parceria ao longo de todos esses anos! Apesar das dificuldades para finalizarmos nosso trabalho (não contávamos que uma pandemia ia parar o mundo por dois anos), acredito que conseguimos entregar conteúdo de boa qualidade e relevância clínica. Que Deus sempre abençoe a ti e tua família com muita saúde e amor!

Aos meus colegas e amigos do nosso grupo de Pesquisa, muito obrigado por tudo! Sem a ajuda e companheirismo de vocês nada disso seria possível! Aos que estiveram no início dessa caminhada, lá em 2015-2016 – Carolina Azambuja, Nicolle Ranzan e Betina Borille; aos que se juntaram à equipe na continuação desse projeto – Sílvia De David e Fernando Valentim Bittencourt; e ao meu amigo e fiel escudeiro – Alfredo Otto Kirst Neto – a minha eterna gratidão.

Ao Professor Fernando Saldanha Thomé, meu orientador nefrológico, muito obrigado por abrir as portas do Setor de Nefrologia do HCPA para o nosso grupo. Sua disponibilidade, paciência e parceria foram fundamentais para que pudéssemos realizar todo esse projeto!

Aos pacientes/participantes do nosso projeto, muito obrigado por – mesmo com todas as dificuldades inerentes da doença renal crônica – contribuírem com a ciência.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES – obrigado pelo suporte e apoio financeiro.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia dessa Faculdade, obrigado pelo suporte e paciência para que pudesse finalizar o Doutorado.

Além de ter me possibilitado trilhar todos esses caminhos profissionais, aqui nesta Casa tive a alegria e o prazer de ter encontrado o amor da minha vida – Raísa Maldonado Severo.

Um agradecimento especial a tua família – aos meu sogro Jairo e minha sogra Jacy, às minhas cunhadas Sáskia e Natascha e à Vó Idir – muito obrigado pelo apoio, pelo carinho e por me acolherem na família!

Meu amor, que orgulho da nossa história, que alegria poder compartilhar a vida com você! Gostaria de te agradecer do fundo do meu coração pelo teu companheirismo, pela tua dedicação, pelo teu amor. Muito obrigado por estar sempre ao meu lado, por não medir esforços por nós, pela nossa família. Mas gostaria de te agradecer, especialmente, pelos maiores presentes das nossas vidas, as nossas filhas, nossas princesas – Helena e Antonella! Filhas, vocês são o sol que ilumina o nosso caminho! O Papai e a Mamãe amam muito vocês! Que Deus siga abençoando a nossa família com muita saúde, amor, conquistas e felicidades!

RESUMO

Antecedentes: A Doença Renal Crônica (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 <90 mL/min/1,73m²) e na excreção urinária de albumina – albuminúria (>30 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. A progressão da doença leva, em último estágio, à falência renal, sendo necessário diálise ou transplante renal. A possível relação entre a doença periodontal e a doença renal crônica tem sido estudada com mais ênfase nos últimos quinze anos. Apesar disso, poucos estudos longitudinais prospectivos bem controlados têm sido publicados. Sendo assim, o objetivo desse estudo longitudinal prospectivo é avaliar o impacto da doença periodontal sobre desfechos clínicos como início de diálise e morte em uma coorte de indivíduos com DRC pré-dialítica.

Materiais e Métodos: Dados demográficos, socioeconômicos e médicos foram obtidos de 139 indivíduos em tratamento conservador para DRC em um hospital universitário através de entrevista e análise dos prontuários. Um exame periodontal completo foi realizado por examinadores treinados e calibrados no baseline. Os indivíduos foram acompanhados por um período de até 6 anos (variando de 1- 6 anos). Curvas de sobrevida foram geradas utilizando o estimador de Kaplan-Meier. As associações entre a condição periodontal e diálise e morte foram avaliadas através de modelos de regressão de Cox, ajustados para fatores confundidores.

Resultados: O tempo médio de acompanhamento foi de 3,54 ($\pm 1,8$) anos. A taxa de sobrevida para morte foi de 60% para indivíduos sem doença periodontal grave comparados a 52% para aqueles com periodontite grave ($p=0,03$). Após ajustes para confundidores, a probabilidade de morte após 6 anos foi aproximadamente 2,5 vezes maior para indivíduos com doença periodontal grave quando comparados àqueles que não possuíam tal condição (HR=2,57; $p=0,04$). Quando profundidade de sondagem e perda de inserção foram analisadas separadamente, profundidade de sondagem não esteve associada com morte, entretanto ter ≥ 2 dentes com perda de inserção ≥ 6 mm resultou em um risco 3,41 vezes maior para morte quando comparados àqueles sem tal condição ($p=0,04$). A probabilidade de início de diálise não esteve associada com doença periodontal grave, nem com profundidade de sondagem e perda de inserção quando analisadas separadamente.

Conclusão: A doença periodontal esteve associada com morte, mas não com maior risco para início de diálise nessa coorte de indivíduos com DRC pré-dialítica.

Palavras-chave: doença periodontal, insuficiência renal crônica, mortalidade, diálise, estudo longitudinal.

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease(CKD) is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for at least three months, with health implications and is classified based on estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR<90 mL/min/1.73m²) and albuminuria (>30 mg/g). The major risk factors for CKD are systemic arterial hypertension, male gender, age, diabetes mellitus, smoking and family history of disease. Disease progression could lead, at final stage, to kidney failure and, therefore, dialysis or kidney transplant are indicated. In the last decades, in order to explore other non-traditional risk factors for CKD, several studies have assessed the role of periodontitis over disease establishment and progression. Some longitudinal studies, using data from large databases, indicated that individuals with higher severity of periodontitis are in greater risk for kidney function decline over the time. Although the association between periodontitis and CKD have been studied for decades, few well controlled prospective longitudinal studies have been published. The aim of this prospective observational longitudinal study is to assess the impact of periodontal disease over clinical endpoints such as dialysis initiation and mortality in an established pre-dialytic CKD cohort.

Methods: Demographic, socioeconomic and medical data of 139 patients initially under conservative renal treatment at a university hospital were obtained through interview and medical records. Full-mouth six-sites-per-tooth periodontal examinations were performed at baseline. The individuals were followed up to 6 years (ranging 1-6 years). Six-years survival curves were generated using the Kaplan–Meier estimator. Associations between periodontal status and dialysis and death were assessed by Cox regression models.

Results: The overall mean time of follow-up was 3.54 (\pm 1.8) years, ranging between 1 to 6 years. The survival rate for death was 60% for individuals without severe periodontitis compared to 52% for those with severe periodontitis($p=0.03$). After adjustments for confounders, the probability of death over 6 years was approximately 2.5 times higher for individuals with than those without severe periodontitis (HR=2.57; $p=0.04$). When probing pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL) were analyzed separately, PPD was not associated with death, whereas having ≥ 2 teeth CAL ≥ 6 mm resulted in a hazard 3.41 times higher for death than not having this condition ($p=0.04$). The probability of start dialysis treatment was not associated with severe periodontitis, nor when PPD and CAL were analyzed separately.

Conclusion: Periodontitis was associated with mortality but not with higher risk of dialysis initiation in this cohort of pre-dialytic individuals.

Keywords: periodontal disease, chronic kidney insufficiency, mortality, renal dialysis, longitudinal study.

APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado trata-se da continuação de um projeto realizado nos anos de 2015 e 2016 que avaliou diferentes aspectos envolvidos na relação da doença periodontal com a doença renal crônica, intitulado “Associação entre doença periodontal e doença renal crônica”. Tal projeto representou uma colaboração entre a Faculdade de Odontologia da UFRGS e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre e envolveu a avaliação de parâmetros clínicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica pré-dialíticas, em acompanhamento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A presente tese apresenta o acompanhamento desses indivíduos pelo período de até 6 anos. Todos os 139 pacientes do estudo original eram elegíveis para participação, sendo que 4 indivíduos foram perdidos por falta de informação. Dados clínicos periodontais e de desfechos renais foram analisados, avaliando o impacto da doença periodontal sobre desfechos reais como início de diálise e morte. Essa tese contém uma introdução e revisão de literatura sobre o tema, seguida de um manuscrito, além de considerações finais.

Manuscrito: Periodontitis as a predictor for initiate dialysis and mortality in individuals with chronic kidney disease: a longitudinal study.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
REVISÃO DE LITERATURA	12
DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E ESTÁGIOS DA DRC	12
PREVALÊNCIA E IMPACTO DA DRC	13
DOENÇA PERIODONTAL	13
POSSÍVEIS MECANISMOS - PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA PARA A ASSOCIAÇÃO DP-DRC.....	14
ASSOCIAÇÃO DP-DRC	16
DOENÇA PERIODONTAL E RISCO DE FALÊNCIA FUNCIONAL RENAL.....	22
MORTALIDADE EM DP-DRC	22
JUSTIFICATIVA	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
APÊNDICE 1	49
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	49
APÊNDICE 2	52
QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO	52
APÊNDICE 3	57
FICHA CLÍNICA PERIODONTAL.....	57
ANEXO 1	59
CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE	59
REFERÊNCIAS	62

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) compreende um conjunto de diversas patologias renais, incluindo indivíduos com perda de função renal leve, moderada e severa, em diálise e transplantados renais (1). É considerada um importante problema de saúde pública, devido ao elevado percentual de morbidade e mortalidade associado a ela, além de várias outras comorbidades, incluindo diabetes e doenças cardiovasculares (2). Segundo o relatório da conferência KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (3, 4), 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 <90 mL/min/1,73m²) e na excreção urinária de albumina – albuminúria (>30 mg/g). Um levantamento realizado pela *United States Renal Data System* estimou que a prevalência de DRC nos Estados Unidos seja de aproximadamente 15% (5). No Brasil estudos epidemiológicos abordando a prevalência de DRC ainda são incipientes (6), entretanto um estudo de Barreto e colaboradores estimou tal prevalência em 9% (7). Além de todo sofrimento causado aos pacientes e familiares, estima-se que o custo associado ao tratamento da DRC seja de, aproximadamente, 75 bilhões de dólares apenas nos Estados Unidos (8), o que representa um importante gasto em saúde.

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 (9). Além disso, praticamente todos os fatores de risco cardiovasculares, especialmente dislipidemia, obesidade, disfunção endotelial e estado inflamatório crônico também estão associados à DRC (2, 9). Neste contexto, a doença periodontal, 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 (10-12), tem sido associada à DRC (13-15). Esse estado inflamatório crônico também está associado a diversas outras doenças sistêmicas como diabetes e aterosclerose, as quais, por sua vez, estão igualmente associadas à DRC (16). Além disso, ambas as doenças – doença periodontal e DRC – compartilham fatores de risco em comum, como o hábito de fumar e diabetes (17).

A literatura que relaciona a doença periodontal à DRC é composta em sua maioria de estudos observacionais transversais, e, no geral, demonstra uma associação independente entre as duas doenças (13-15, 18), com indivíduos com doença periodontal

tendo maiores chances de ter DRC. Um estudo realizado com participantes provenientes do Ambulatório de Doença Renal Crônica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) corroborou tais resultados, observando que indivíduos com doença periodontal grave tinham 2,8 e 3,4 vezes mais chances de estar no estágio 4 e 5 da DRC quando comparados àqueles no estágio 3, respectivamente. Além disso, participantes com doença periodontal grave tinham em média 4,4mL/min/1,73² a menos de taxa de filtração glomerular ($p < 0.05$), mesmo quando ajustado no modelo final para confundidores como sexo, exposição ao tabaco, suplementação para vitamina D, atividade física e duração do tratamento renal(19). Ainda, uma recente revisão de literatura avaliou a associação entre essas duas condições (20), observando-se um *odds ratio* (OR) de 1,88 (IC95%: 1,43-2,48). Quando apenas periodontite avançada foi considerada, as chances de ter DRC aumentam de maneira significativa (OR= 2,39 [IC95%: 1,70-3,36]). Com resultados semelhantes, outra revisão sistemática investigando a mesma associação identificou que indivíduos com doença periodontal apresentaram 1,6 vezes mais chances de terem DRC (OR= 1,60 [IC95%: 1,44-1,79]) (21).

Há, em menor quantidade, alguns estudos longitudinais que avaliam o impacto da doença periodontal no desenvolvimento da DRC ao longo do tempo (17, 22-26). Em sua maioria, tais estudos indicam que indivíduos com doença periodontal têm maior risco ao desenvolvimento de DRC. Confirmando tais achados, duas revisões de literatura – que incluíram estudos observacionais longitudinais – apresentaram resultados bastante semelhantes(27, 28), indicando que indivíduos com periodontite tiveram 1,73 (IRR= 1,73 [IC: 1,17-2,56]) e 1,76 (IRR= 1,76 [IC: 1,11-2,77]) vezes mais risco de ter DRC.

Com relação à literatura sobre doença periodontal em indivíduos em diálise (falência funcional renal), sabe-se que tais pacientes apresentam maiores níveis de marcadores pró-inflamatórios como proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína de quimioatração de monócitos (MCP-1) e metaloproteinase de matriz 8 (MMP-8) (29, 30). Além disso, uma revisão sistemática de ensaios clínicos observou que o tratamento periodontal foi capaz de reduzir os níveis séricos de PCR em indivíduos com periodontite e em diálise (31). Entretanto, o impacto da periodontite sobre o início da diálise não foi descrito até o momento.

A literatura sobre a relação entre doença periodontal e mortalidade em indivíduos com DRC apresenta resultados contraditórios. Alguns estudos longitudinais, especialmente utilizando grandes bases de dados – como o NHANES, indicam que indivíduos com

doença periodontal e doença renal crônica possuem maior risco à morte quando comparados àqueles com DRC exclusivamente (32, 33). Entretanto, outros estudos não encontraram tal associação, com a doença periodontal não tendo impacto sobre o desfecho morte em sujeitos com DRC (34, 35). Na única revisão de literatura sobre o tema, Zhang *et al.* observaram que nos indivíduos com doença periodontal e DRC possuem 25% mais risco de morte quando comparados aos que possuem exclusivamente DRC (36).

Embora exista uma plausibilidade biológica para a associação entre a doença periodontal, DRC e outras comorbidades associadas (diabetes e aterosclerose), poucos estudos longitudinais prospectivos avaliaram o impacto da doença periodontal sobre desfechos reais – como, por exemplo, início de diálise e morte – em indivíduos com DRC pré-dialíticos ao longo do tempo. Assim sendo, estudos clínicos longitudinais elucidando o impacto da doença periodontal em indivíduos com DRC inicialmente em estágios pré-diálise são necessários para o estabelecimento de medidas preventivas e terapêuticas baseadas em evidência científica.

REVISÃO DE LITERATURA

Definição, diagnóstico e estágios da DRC

No ano de 2002, a *National Kidney Foundation* norte-americana, através de seu documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (3), propôs uma nova definição de DRC baseada na presença de lesão no parênquima renal e/ou pela diminuição da função renal – TFG <90mL/min/1,73m² – por um período igual ou superior a três meses.

Em 2013, o relatório da conferência *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (4, 37) incluiu a albuminúria (> 30 mg/g) – eliminação urinária da albumina, que é um marcador de lesão renal – como outro fator a ser considerado no diagnóstico e prognóstico da DRC (Figura 1).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Figura 1. Diagnóstico e Prognóstico da DRC com base na correlação entre Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e albuminúria (4).

Indivíduos com função renal normal excretam pequena quantidade de proteínas na urina diariamente. A excreção aumentada de proteínas na urina, todavia, denota presença de doença renal, uma vez que as proteínas passam pelos rins sem serem filtradas, saindo para a urina, diferentemente do que ocorreria frente à função renal normal (2).

Com a redução progressiva da função renal – redução da TFG e aumento da excreção urinária de albumina – o rim vai perdendo gradativamente sua capacidade regulatória (manutenção da homeostase), excretora e endócrina. Quando a DRC atinge seu estágio final (TFG em níveis muito baixos – $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e/ou altos níveis de albuminúria – 300mg/g) estabelece-se a falência funcional renal, sendo necessária diálise ou transplante renal.

Entretanto, ainda que o indivíduo atinja o estágio final da DRC (falência funcional renal), ele ainda pode ser mantido sob tratamento conservador quando se apresenta clinicamente estável e assintomático, sendo necessário rigoroso acompanhamento nefrológico (controle de comorbidades associadas – diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, tabagismo; acompanhamento nutricional e medidas educativas).

Prevalência e Impacto da DRC

A prevalência de DRC está aumentando globalmente, em parte, devido à epidemia internacional de obesidade e diabetes mellitus. Aproximadamente 15% da população americana é afetada pela DRC (5, 38). Dados sobre prevalência/incidência da DRC na América Latina ainda são escassos, entretanto, um estudo realizado no Brasil, no ano de 2016, reportou uma prevalência de aproximadamente 9% na população brasileira (7). Além de um aumento da prevalência, a DRC está associada à qualidade de vida marcadamente prejudicada e a altos índices de morbidade e mortalidade (39-41).

Determinar o impacto econômico da DRC é um desafio em vários níveis. Dentre os problemas, incluem-se a considerável parcela da população não diagnosticada e a falta de dados padronizados e precisos na maior parte dos planos de saúde e governos. Além disso, a DRC está fortemente associada a outras complicações como doenças cardiovasculares, diabetes e acidente vascular cerebral, o que complica ainda mais a determinação precisa dos custos associados ao seu tratamento. Entretanto, sabe-se que, somente nos Estados Unidos, no ano de 2022, os custos associados ao tratamento de pessoas com insuficiência renal em estágio final ultrapassa os 75 bilhões de dólares (8).

Doença Periodontal

As doenças periodontais são desordens inflamatórias que afetam os tecidos de

proteção e sustentação dos dentes. Incluem uma vasta gama de doenças, sendo que as formas mais comuns e prevalentes são a gengivite e a periodontite. A gengivite, considerada a forma mais leve da doença periodontal, não afeta as estruturas de suporte dos dentes e é reversível, sendo extremamente prevalente na população mundial. A periodontite resulta na perda de tecido conjuntivo e de suporte ósseo, e é uma das principais causas da perda de dentes em adultos. As doenças periodontais são causadas por microrganismos patogênicos orais, sendo que uma variedade de fatores sociais, comportamentais e genéticos influenciam o estabelecimento e progressão da doença (42). Embora as bactérias sejam necessárias para o início da doença, a resposta inflamatória do hospedeiro determina a extensão e severidade da destruição tecidual (43).

Os indivíduos afetados pela doença periodontal destrutiva têm demonstrado níveis locais elevados de numerosas citocinas associadas com degradação de tecido conjuntivo e reabsorção óssea, incluindo a interleucina 1-beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e TNF- α (10, 44). Em contraste, o tratamento periodontal está associado à diminuição dos níveis dessas citocinas locais (45). Uma inflamação sistêmica de baixa intensidade originada a partir da doença periodontal tem sido proposta como uma possível explicação para a ligação entre doenças periodontais e vários outros distúrbios/doenças sistêmicos (11, 46, 47). Corroborando esta hipótese, estudos têm observado que pessoas com periodontite possuem níveis séricos aumentados de numerosos marcadores inflamatórios incluindo PCR, IL-1 β , IL-6 e TNF- α , o que sugere um estado pró-inflamatório sistêmico (10, 48).

Possíveis Mecanismos - Plausibilidade Biológica para a associação DP-DRC

O efeito localizado e sistêmico da doença periodontal e DRC e seus impactos uma sobre a outra são difíceis de elucidar, em parte devido à complexidade de ambas as doenças mas também por ser uma área que requer maior atenção da literatura (12).

A literatura demonstra que a doença periodontal e a DRC compartilham de vários fatores de risco em comum, incluindo a idade, o tabagismo e diabetes (17). Existe também uma associação entre ambas doenças e as doenças coronarianas (49-54). Tem sido sugerido que diferentes formas de inflamação crônica e aguda podem estimular uma resposta inflamatória nos rins, levando à DRC (55-58). Os mecanismos pelos quais a inflamação produz deterioração da função renal ainda não estão totalmente elucidados, entretanto a doença periodontal tem sido associada ao aumento de níveis séricos de PCR, de algumas

citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8 e o TNF- α) e dos receptores solúveis para estas citocinas (12, 59-61). Assim, os impactos sistêmicos da doença periodontal podem contribuir para exacerbar a inflamação já presente na DRC, com essa potencial interação agindo para deteriorar a função dos rins (12, 61, 62) (Figura 2).

Além disso, também se especula que microrganismos periodontais possam, direta ou indiretamente, induzir uma resposta sistêmica (10-12) (Figura 2). Sabe-se que cavidade oral é colonizada por mais de 700 espécies bacterianas e que bacteremias oriundas da cavidade oral podem ocorrer durante a mastigação e escovação (63). Há evidências sugerindo que o epitélio juncional é a principal fonte e porta de entrada para a corrente sanguínea das espécies bacterianas orais detectadas no sangue (12, 64). A doença periodontal, por ser uma doença crônica inflamatória relacionada à bacteremia, inflamação e resposta imune, induz o aumento de diversos mediadores inflamatórios, incluindo PCR, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e interleucina 8 (IL-8), os quais também estão associados com um maior risco não só de DRC, como também de aterosclerose (16, 65). Ainda, o dano localizado causado pela doença periodontal (inflamação dos tecidos periodontais, perda dentária) tem capacidade de afetar sobremaneira a função mastigatória, afetando o consumo de uma alimentação saudável, levando à piora da qualidade de vida e à possível mal nutrição e predisposição para outras doenças (66, 67).

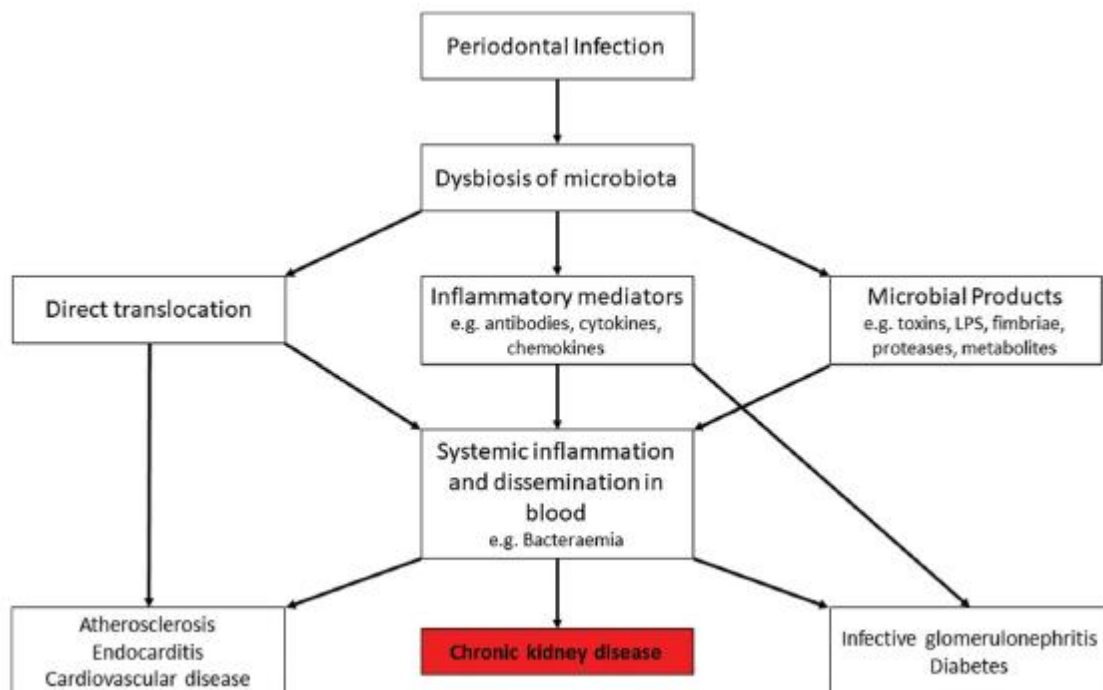


Figura 2. Possíveis mecanismos para a associação entre doença periodontal e DRC (12).

Sendo assim, estuda-se a doença periodontal como um potencial fator de risco não tradicional para a progressão da DRC (14). Também se sugere uma possível relação bidirecional entre a doença periodontal e a DRC, com ambas doenças afetando a progressão de uma a outra (68, 69). Ainda, o estresse oxidativo causado pela doença periodontal pode afetar negativamente a progressão da DRC (47, 61, 70).

Associação DP-DRC

Os estudos sobre a possível relação entre a doença periodontal e a DRC começaram a ganhar mais ênfase nos últimos vinte anos. A maioria dos estudos de associação utilizou amostras parciais de grandes levantamentos populacionais, principalmente dos Estados Unidos (13-15, 71). Esses estudos indicam uma associação entre doença periodontal e DRC, com os indivíduos com periodontite tendo maiores chances de apresentar DRC (13, 14, 71).

Um estudo realizado com participantes provenientes do Ambulatório de Doença Renal Crônica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) corroborou tais resultados, observando que indivíduos com doença periodontal grave tinham 2,8 e 3,4 vezes mais chances de estar no estágio 4 e 5 da DRC comparados àqueles no estágio 3, respectivamente. Além disso, participantes com doença periodontal grave tinham em média 4.4mL/min/1,73² a menos de taxa de filtração glomerular ($p < 0.05$), mesmo quando ajustado no modelo final para confundidores como sexo, exposição ao tabaco, suplementação para vitamina D, atividade física e duração do tratamento renal (19).

Uma revisão de literatura avaliou a associação entre doença periodontal e DRC (27). Observou-se que indivíduos com doença periodontal tiveram 88% mais chances de ter DRC (OR= 1,88 [IC95%: 1,43-2,48]). Quando apenas periodontite grave foi considerada, as chances de ter DRC aumentam em 2,4 vezes (OR= 2,39 [IC95%: 1,70-3,36]). Com resultados semelhantes, outra revisão sistemática investigando a mesma associação identificou que indivíduos com doença periodontal apresentaram 1,6 vezes mais chances de terem DRC (OR= 1,60 [IC95%: 1,44-1,79]) (21). Mais recentemente, uma revisão sistemática guarda-chuva, compilando os dados de revisões sistemáticas sobre o assunto, reportou uma positiva e estatisticamente significativa associação entre doença periodontal e DRC (72).

Com relação a estudos observacionais longitudinais, alguns investigaram o efeito da doença periodontal sobre a função renal ao longo do tempo. Iwasaki e colaboradores (22), em um estudo com 317 idosos japoneses, observaram que os indivíduos com maiores níveis de inflamação periodontal (p75 do índice PISA – *Periodontal Inflamed Surface Area*) apresentaram maior risco de perda de função renal ao longo dos 2 anos de acompanhamento (OR=2,24 [IC95%:1,05-4,79]). Grubbs e colaboradores (23), em um estudo longitudinal retrospectivo com 699 americanos de origem africana observaram que indivíduos com doença periodontal avançada tiveram quatro vezes mais risco de perda da função renal quando comparados a indivíduos sem periodontite ou com periodontite leve/moderada (IRR= 4,18 [IC95%: 1,68-10,39]). O mesmo grupo de pesquisadores (24), em outro estudo longitudinal retrospectivo, desta vez com homens acima dos 65 anos de idade, observou que indivíduos com doença periodontal avançada tiveram aproximadamente duas vezes mais risco (IRR= 2,04 [IC95%: 1,21-3,44]) de apresentarem perda de função renal quando comparados a indivíduos sem periodontite ou com periodontite leve/moderada.

Em um estudo utilizando os dados do Programa de Acompanhamento de Saúde dos Idosos de Taiwan, Chen *et al.* (73) analisaram que os idosos com doença periodontal tiveram maior risco à redução da TFG de $\geq 30\%$ após 3 anos de acompanhamento (HR=1,59 [IC95%:1,37-1,86]). Nesse mesmo sentido, em um estudo com 2831 adultos taiwaneses, Chang *et al.* (25) observaram que os indivíduos com maiores níveis de inflamação periodontal (PS média >4,5mm) tiveram maior risco à progressão da DRC (HR= 3,1 [IC95%: 2,0-4,6]). Ainda, quando associado a maiores níveis de hemoglobina glicada (HbA1c >6,5), aqueles com níveis mais elevados de inflamação periodontal apresentaram ainda maior risco à progressão da DRC (HR = 4,2 [IC95%: 1,7-6,8]). Em um estudo com a comunidade latina dos Estados Unidos, Toth-Manikowski *et al.* (26) observaram que os indivíduos com 30% ou mais de sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4mm tiveram 2,3 vezes mais risco de desenvolver DRC (IRR= 2,3 [IC95%: 1,1-4,6]) quando comparados àqueles que não possuíam tal condição. Com o objetivo de determinar a sequência e magnitude da causalidade entre periodontite, diabetes e DRC por meio da análise causal de mediação, Lertpimonchai e colaboradores (17) observaram que a cada 1% de aumento na extensão de periodontite, aumenta-se diretamente o risco à DRC também em 1%. Já Wangerin e colaboradores (74), em um estudo com 2297 adultos saudáveis, acompanhados ao longo de 11 anos, não observaram nenhuma evidência consistente de associação entre periodontite e função renal diminuída.

Em uma revisão da literatura que abordou estudos observacionais longitudinais, Zhao e colaboradores (28) concluíram que indivíduos com periodontite tiveram 1,76 vezes mais risco de ter DRC (IRR= 1,76 [IC95%: 1,11-2,77]). Nesse mesmo sentido, Deschamps-Lenhardt *et al.* (27), em outra revisão de literatura que incluiu estudos observacionais longitudinais, encontraram resultados bastante semelhantes, com indivíduos com periodontite com 1,73 vezes mais risco à perda de função renal ao longo do tempo quando comparados aos que não possuíam tal condição (IRR= 1,73 [IC95%: 1,17-2,56]).

O Quadro 1 faz um resumo dos principais estudos observacionais longitudinais que avaliaram a questão:

Quadro 1. Principais estudos observacionais longitudinais avaliando a relação entre Doença Periodontal (DP) e DRC.

Autor/Ano /País	Amostra	Delineamento/Prot ocolo de Exame Periodontal	Principais Resultados	Ajustes
Iwasaki <i>et al.</i> , 2012 (Japão) (22).	317 indivíduos, 75 anos; Avaliou o efeito da DP sobre função renal em uma coorte de idosos japoneses. DRC: <60mL/min/1,73m ² e >30mL/min/1,73m ² (n=45); DP: Índice <i>PISA – Periodontal inflamed surface area</i> ; Comparação entre maior quartil (n=79)x demais (n=238).	Longitudinal retrospectivo (2 anos acompanhamento); Exame periodontal completo (6 sítios por dente).	P75 do índice PISA tiveram aproximadamente 2 vezes mais risco (OR=2,24 [IC95%:1,05-4,79]) de apresentar incidência de perda da função renal quando comparado aos demais quartis, de acordo com o modelo de ajuste.	Função renal, sexo, baixo nível socioeconômico e educacional, não uso de instrumento para higiene interproximal, fumo, consumo de álcool, proteinúria, DM, HAS, obesidade, triglicerídeos.
Lee <i>et al.</i> , 2014 (Taiwan) (75).	35496 indivíduos na coorte que passou por tratamento periodontal cirúrgico (47,7 ± 12,7 anos); 141824 indivíduos que não realizaram tratamento periodontal cirúrgico (47,6 ± 12,8 anos); Avaliou a incidência de falência funcional renal nos dois grupos	Longitudinal retrospectivo (13 anos acompanhamento).	A coorte que recebeu tratamento periodontal teve 41% menor risco (HR=0,59 [IC95%:0,46-0,75]) de apresentar falência funcional renal quando comparado aos que não receberam tratamento periodontal.	Sexo, idade, proteinúria, HAS, DM, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, dislipidemia, câncer.

	após tratamento periodontal cirúrgico; DRC: diagnóstico de falência funcional renal ao longo do período de acompanhamento (dados prontuário). DP: Tratamento periodontal x sem tratamento periodontal.			
Chen <i>et al.</i> , 2015 (Taiwan) (73).	100263 indivíduos (73,2±6,6 anos), ≥65 anos; Avaliou a associação entre DP e perda de função renal. DRC: Redução ≥30% TFG; Também avaliou mortalidade geral e mortalidade por causas cardiovasculares; DP: CPITN.	Longitudinal retrospectivo (6 anos acompanhamento); Exame periodontal CPITN.	Indivíduos com DP tiveram 34% maior risco (HR=1,34 [IC95%:1,26-1,42]) de mortalidade geral; Com relação à mortalidade cardiovascular, indivíduos com DP apresentaram 25% maior risco (HR=1,25 [IC95%:1,11-1,41]); Indivíduos com DP tiveram 59% maior risco (HR=1,59 [IC95%:1,37-1,86]) de perda de função renal ≥30% em 3 anos.	Idade, sexo, IMC, fumo, consumo álcool, pressão sistólica e diastólica, TFG, DM, HAS, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, proteinúria, contagem células brancas, colesterol total, HDL, triglicerídeos, hemoglobina, ácido úrico, uréia, albumina.
Grubbs <i>et al.</i> , 2015 (EUA) (23).	699 indivíduos (65,4±5,2 anos); Avaliou a associação entre doença periodontal e perda da função renal em negros americanos em um período de 5 anos; DRC: Incidência TFG < 60 mL/min/1,73 m ² acompanhada de uma perda da função renal ≥5%; DP: DP avançada: ≥ 2 sítios interproximais com PI ≥6mm (não no mesmo dente) e ≥ 1 sítio interproximal com PS ≥5mm (não no mesmo dente).	Longitudinal retrospectivo (5 anos acompanhamento); Exame periodontal completo (6 sítios por dente).	Indivíduos com DP avançada tiveram quatro vezes mais risco de perda da função renal quando comparados a indivíduos sem DP ou com DP leve/moderada (IRR= 4,18 [IC95%: 1,68-10,39]).	Idade, sexo, DM, HAS, e nível socioeconômico.
Grubbs <i>et al.</i>	761 homens, ≥ 65 anos	Longitudinal	Indivíduos com DP avançada	Idade, DM, fumo,

<p><i>al.</i>, 2016 (EUA) (24).</p>	<p>(73,4±4,8 anos);</p> <p>Avaliou a associação entre DP e perda da função renal em um período de 5 anos;</p> <p>DRC: Incidência TFG < 60 mL/min/1,73 m² acompanhada de uma perda da função renal ≥5%;</p> <p>DP: DP avançada: PI ≥ 5mm em ≥ 30% dos sítios; ou ≥ 2 sítios interproximais com PI ≥6mm (não no mesmo dente) e ≥ 1 sítio interproximal com PS ≥5mm (não no mesmo dente).</p>	<p>retrospectivo (acompanhamento médio 5 anos); Exame periodontal parcial (metade da boca, 6 sítios por dente).</p>	<p>tiveram 2 vezes mais risco (IRR= 2,04 – IC95%: 1,21-3,44) de apresentarem perda da função renal quando comparados a indivíduos sem periodontite ou com periodontite leve/moderada.</p>	<p>HAS, raça, nível educacional.</p>
<p>Chang <i>et al.</i>, 2017 (Taiwan) (25).</p>	<p>2831 adultos (53,1±8,1 anos);</p> <p>Avaliou a interação e possível efeito combinado da PS e hiperglicemia na progressão de DRC em indivíduos com DP;</p> <p>DRC: Progressão da DRC foi definida como progressão da cor de TFG e albuminúria, de acordo com KDIGO <i>guideline</i>;</p> <p>DP: 3 grupos: DP leve: PS média < 3,8mm; DP moderada: PS média 3,8 – 4,5mm; DP avançada: PS média > 4,5mm.</p>	<p>Longitudinal prospectivo (mediana de acompanhamento 4,5 anos); Exame periodontal não descrito.</p>	<p>PS média > 4,5mm (HR= 3,1 [IC95%: 2,0-4,6]) e HbA1c > 6,5 (HR= 2,5 [IC95%: 1,1-5,4]) estiveram fortemente associadas à progressão da DRC; Indivíduos com PS média > 4,5mm e HbA1c >6,5 tiveram HR= 4,2 (IC95%: 1,7-6,8) de apresentar progressão no declínio da DRC.</p>	<p>Idade, DM, PS, razão albumina creatinina, sexo, HAS, fumo, creatinina.</p>
<p>Wangerin <i>et al.</i>, 2019 (Alemanha) (74).</p>	<p>2297 adultos (40,0±11,0 anos);</p> <p>Avaliou a associação entre DP e perda da função renal ;</p>	<p>Longitudinal prospectivo (11 anos de acompanhamento); Exame periodontal</p>	<p>Não foi observada nenhuma evidência consistente de associação entre DP e função renal diminuída.</p>	<p>Idade, sexo, nível educacional, fumo, consumo álcool, DM, HbA1c, dislipidemia, circunferência cintura,</p>

	<p>DRC: TFG – equação creatinina/cistatina C (variável contínua) desfecho primário e razão albumina/creatinina $\geq 30\text{mg/g}$ desfecho secundário;</p> <p>DP: PS média, % sítios com $\text{PS} > 3\text{mm}$ e soma $\text{PS} \geq 4\text{mm}$ como exposição primária; PI proximal média, % sítios com $\text{PI proximal} > 3\text{mm}$ como exposição secundária.</p>	parcial (4 sítios por dente de 2 quadrantes);		HAS, acompanhamento odontológico nos últimos 12 meses, uso de instrumento para higiene interproximal e uso de AINE.
Lertpimonchai <i>et al.</i> , 2019 (Tailândia) (17).	<p>2635 adultos ($47,7 \pm 4,9$ anos);</p> <p>Determinou a sequência e magnitude da causalidade entre periodontite, diabetes e DRC por meio da análise causal de mediação;</p> <p>DRC: TFG $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$;</p> <p>DP: % de sítios com DP avançada ($\text{PI} \geq 5\text{mm}$) foi utilizado para definir status periodontal. Além disso CDC/AAP também foi utilizada (≥ 2 sítios interproximais com $\text{PI} \geq 4\text{mm}$ (não no mesmo dente) ou ≥ 2 sítios interproximais com $\text{PS} \geq 5\text{mm}$ (não no mesmo dente)).</p>	Longitudinal prospectivo (10 anos de acompanhamento); Exame periodontal completo.	Significantes OR para efeitos mediados (<i>Periodontite</i> → <i>DM</i> → <i>DRC</i>) e efeitos diretos (<i>Periodontite</i> → <i>DRC</i>) de 1,007 (IC95%: 1,004-1,013) e 1,010 (IC95%: 1,005-1,015) respectivamente. Assim, a cada 1% de aumento na extensão de DP, aumenta-se o risco à DM e subsequentemente o risco à DRC em 0,7%. Além disso, aumenta-se diretamente o risco à DRC em 1% a cada aumento percentual na extensão de DP.	Idade, sexo, nível socioeconômico, estado civil, exercício físico, fumo, consumo de álcool, obesidade, histórico DM na família e DP.
Toth-Manikowski <i>et al.</i> , 2021 (EUA) (26).	<p>7732 adultos (41,5 anos);</p> <p>Avaliou a associação entre doença periodontal e incidência de DRC;</p> <p>DRC: Incidência TFG $< 60\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ e razão albumina/creatinina $\geq 30\text{mg/g}$;</p>	Longitudinal retrospectivo (mediana 5,9 anos de acompanhamento); Exame periodontal completo (6 sítios por dente).	Indivíduos com $\geq 30\%$ dos sítios com $\text{PS} \geq 4\text{mm}$ e ausência de dentição funcional estiveram associados a um maior risco para incidência de baixa TFG (IRR= 2,3 [IC95%: 1,1-4,6] e IRR= 1,65 [IC95%: 1,0-2,7] respectivamente) quando comparados àqueles que não possuíam tal condição.	Idade, sexo, nível socioeconômico, estado civil, uso seguro saúde, última visita ao dentista, DM, HAS, IMC, doenças cardiovasculares, fumo, consumo de álcool e HbA1c.

	<p>DP:</p> <p>≥30% dos sítios com PI≥3mm, ≥30% dos sítios com PS≥4mm, porcentagem de sítios com SS e ausência de dentição funcional (<21 dentes presentes).</p>			
--	---	--	--	--

AINE: Anti-inflamatório não esteroide; CPTN: Community Periodontal Index of Treatment Needs; DM: Diabetes Mellitus; DP: Doença Periodontal; DRC: Doença Renal Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; HbA1c: Hemoglobina Glicada; HDL: High density lipoprotein; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; IMC: Índice de Massa Corporal; IRR: Incidence Rate Ratio; KDIGO: Kidney Disease-Improving Global Outcomes; OR: Odds Ratio; PI: Perda de Inserção; PS: Profundidade de Sondagem; TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

Doença Periodontal e risco de Falência Funcional Renal

Com relação à literatura sobre doença periodontal em indivíduos em diálise, diversos estudos apontam que tais pacientes apresentam maiores níveis de marcadores pró-inflamatórios como PCR, TNF- α , MCP-1 e MMP-8 (29, 30). Alguns ensaios clínicos observaram o impacto do tratamento periodontal sobre marcadores inflamatórios em indivíduos em diálise. Fang *et al.* (76), em um ensaio clínico com 97 pacientes em diálise, observaram redução estatisticamente significativa nos níveis séricos de PCR, IL-6 e albumina após 6 meses do tratamento periodontal. Além disso, uma revisão sistemática de ensaios clínicos observou que o tratamento periodontal foi capaz de reduzir os níveis séricos de PCR em indivíduos com periodontite e em diálise (31). Entretanto, o impacto da periodontite sobre o início da diálise não foi descrito até o momento.

Mortalidade em DP-DRC

Alguns estudos recentes analisaram risco de morte em indivíduos com doença periodontal e DRC. Ricardo e colaboradores (32), em um estudo utilizando os dados do NHANES III, avaliaram o risco à mortalidade geral e por causas cardiovasculares em indivíduos adultos. Os autores observaram que a presença de doença periodontal e DRC esteve associada a, aproximadamente, 2 vezes mais risco para mortalidade geral e de causas cardiovasculares (HR= 2,07[IC95%:1,65-2,59] e HR= 2,11[IC95%:1,52-2,94] respectivamente). Nesse mesmo sentido, Sharma *et al.* (33), em um estudo semelhante, também utilizando os dados do NHANES III, avaliaram o risco à mortalidade geral e por causas cardiovasculares em 10 anos em indivíduos adultos. Foi observado que os

indivíduos com doença periodontal e DRC tiveram taxa de mortalidade de 41% (IC95%:36%-47%) e 22% (IC95%:19%-27%) para mortalidade geral e por causas cardiovasculares em 10 anos, respectivamente. Tal magnitude do efeito foi comparável à diabetes associada à DRC, com os indivíduos com ambas as condições apresentando taxa de 43% (IC95%:38%-49%) para mortalidade geral e 24% (IC95%:19%-30%) para mortalidade por causas cardiovasculares. Já Tai e colaboradores (35), utilizando dados do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan e empregando o escore de propensão para melhor comparação entre os grupos, não observou associação entre doença periodontal e mortalidade geral em indivíduos com DRC. Com uma amostra de 144 indivíduos pré-dialíticos, Ruokonen *et al.* (34), em um estudo longitudinal prospectivo, buscaram avaliar a causa da morte nos indivíduos incluídos. Em uma análise multivariada, após controle para fatores confundidores, não se observou uma associação entre periodontite moderada e morte nesses indivíduos.

Ainda, em uma revisão que avaliou a associação entre doença periodontal e mortalidade em indivíduos com DRC, Zhang e colaboradores (36) observaram que aqueles com periodontite apresentaram maior risco de morte por todas as causas quando comparados aos indivíduos com DRC e sem doença periodontal (IRR= 1,25 [IC95%: 1,04-1,50]). Entretanto, nenhuma associação foi observada entre doença periodontal e mortalidade por causas cardiovasculares (IRR= 1,3 [IC95%: 0,82-2,06]).

O Quadro 2 faz um resumo dos principais estudos observacionais longitudinais que avaliaram a associação entre doença periodontal, DRC e mortalidade:

Quadro 2. Principais estudos observacionais longitudinais avaliando a relação entre Doença Periodontal (DP) e mortalidade em indivíduos com DRC.

Autor/Ano /País	Amostra	Delimitação/Protocolo de Exame Periodontal	Principais Resultados	Ajustes
Ricardo <i>et al.</i> , 2015 (EUA) (32).	10755 adultos, ≥ 18 anos ($41,5 \pm 0,5$ anos); Dados do NHANES III (1988-1994); Avaliou mortalidade geral e mortalidade por causas cardiovasculares em indivíduos com DP e DRC; DRC: <60mL/min/1,73 m ² ou razão albumina/creatinina ≥ 30 mg/g; DP: ≥ 2 sítios interproximais com PI ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou ≥ 2 sítios interproximais com PS ≥ 5 mm (não no mesmo dente).	Longitudinal retrospectivo (acompanhamento médio de 14 anos); Exame periodontal parcial (2 sítios por dente de 2 quadrantes randomicamente escolhidos).	Indivíduos com DP e DRC tiveram aproximadamente 2 vezes mais risco (HR= 2,07 [IC95%:1,65-2,59]) de mortalidade geral, após ajustes para fatores confundidores; Quanto à mortalidade cardiovascular, indivíduos com DP e DRC apresentaram aproximadamente 2 vezes mais risco (HR= 2,11 [IC95%:1,52-2,94]), após ajustes para fatores de confusão.	Idade, sexo, raça, educação, nível socioeconômico; DM, HAS, fumo, doença cardiovascular, IMC, HbA1c, colesterol total, pressão sistólica.
Sharma <i>et al.</i> , 2016 (Reino Unido) (33).	13787 adultos, ≥ 20 anos; Dados do NHANES III (1988-1994); Avaliou mortalidade geral e mortalidade por causas cardiovasculares em indivíduos com DP e DRC; DRC: <60mL/min/1,73 m ² ou razão albumina/creatinina ≥ 30 mg/g; DP: ≥ 2 sítios interproximais com PI ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou ≥ 2 sítios interproximais com PS ≥ 5 mm (não no mesmo dente).	Longitudinal retrospectivo (média de 14 anos de acompanhamento); Exame periodontal parcial (2 sítios por dente de 2 quadrantes randomicamente escolhidos).	Indivíduos com DP e DRC apresentaram taxa de mortalidade de 41% (IC95:36%-47%) para mortalidade geral e taxa de 22% (IC95:19%-27%) para mortalidade cardiovascular, após ajustes para fatores de confusão; O efeito da DP sobre mortalidade foi semelhante à DM que, quando associada à DRC, apresentou taxa de mortalidade de 43% (IC95:38%-49%) e 24% (IC95:19%-30%) para mortalidade geral e cardiovascular, respectivamente.	Idade, sexo, etnia, estágio DRC, DP, DM, HAS, fumo, pressão pulso, doença cardiovascular, consumo álcool, razão albumina/creatinina, colesterol elevado, HDL, IMC, atividade física, estado civil, nível educacional e socioeconômico.
Ruokonen <i>et al.</i> , 2017	144 adultos (54 anos)	Longitudinal prospectivo	Após análise multivariada, não se observou associação entre DP	Não descrito com clareza.

(Finlândia) (34).	Avaliou a causa da morte em indivíduos com DP e DRC. DRC: indivíduos com DRC pré-diálise; DP: ≥ 2 sítios interproximais com PI ≥4mm (não no mesmo dente) ou ≥ 2 sítios interproximais com PS ≥5mm (não no mesmo dente).	(mediana 9,5 anos de acompanhamento); Exame periodontal completo (6 sítios por dente).	moderada e morte nessa coorte de indivíduos com DRC pré-diálise.	
Tai <i>et al.</i> , 2021 (Taiwan) (35).	1254 adultos, ≥20 anos; 627 pares indivíduos pareados através de análise de propensão (DRC com DP x DRC sem DP). Avaliou associação entre DP e mortalidade em indivíduos com DRC. DRC: <15mL./min/1,73 m ² ; DP: Análise dos registros dos pacientes, diagnóstico dado pelos profissionais que trabalham no serviço de saúde.	Longitudinal retrospectivo (mediana de 5,4 anos de acompanhamento – 7099 pessoa-ano); Exame periodontal não descrito.	Não houve associação entre DP e mortalidade por todas as causas em indivíduos com DRC (HR=0,77 [IC95:0,49-1,22])	Idade, sexo, nível socioeconômico, fumo, consumo álcool, má-nutrição, obesidade, DM, HAS, aterosclerose, dislipidemia, DPOC, arritmia cardíaca, cirrose, uso de antibióticos, realização de procedimentos odontológicos.

DM: Diabetes Mellitus; DP; Doença Periodontal; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DRC: Doença Renal Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; HbA1c: Hemoglobina Glicada; HDL: High density lipoprotein; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; IMC: Índice de Massa Corporal.

JUSTIFICATIVA

Embora exista uma plausibilidade biológica para a associação entre a doença periodontal e a DRC, poucos estudos longitudinais prospectivos avaliaram o impacto da doença periodontal sobre desfechos reais – como, por exemplo, início de diálise e morte – em indivíduos com DRC pré-dialíticos ao longo do tempo. Assim sendo, estudos clínicos longitudinais bem controlados elucidando o impacto da doença periodontal em indivíduos com DRC inicialmente em estágios pré-diálise são necessários para o estabelecimento de medidas preventivas e terapêuticas baseadas em evidência científica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença periodontal esteve associada com mortalidade mas não a um maior risco de início de diálise nessa coorte de indivíduos com DRC pré-dialítica. Esses resultados corroboram a possível maior morbidade por todas as causas em indivíduos com DRC e periodontite comparados aos periodontalmente saudáveis. A incorporação de medidas de saúde bucal no protocolo de promoção de saúde de indivíduos com DRC, as quais incluem atividade física regular, uma dieta saudável e cessação do tabagismo, pode ser benéfica a eles. Outros estudos longitudinais bem controlados, com amostras mais robustas e maior tempo de acompanhamento, contribuirão para esclarecer o impacto da doença periodontal sobre a progressão da DRC.

APÊNDICE 1

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Doença periodontal como possível fator prognóstico para a doença renal crônica: um estudo longitudinal de 3 anos de acompanhamento

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa para avaliar a relação entre doenças de gengiva e dos rins. O objetivo é avaliar o quanto a doença de gengiva pode afetar o seu problema nos rins ao longo do tempo. Esta pesquisa está sendo realizada por professores e pesquisadores da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em conjunto com o Ambulatório de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os participantes do estudo são aquelas pessoas que estão em acompanhamento no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas e participaram de uma pesquisa anterior, intitulada “Associação entre Doença Periodontal e doença renal crônica”, que foi realizada nos anos de 2015 e 2016 pelo mesmo grupo de pesquisadores (CAAE nº46738315.9.0000.5327).

Se você aceitar participar das pesquisas, será agendada uma consulta (com duração aproximada de 1 hora e 40 minutos) em que os seguintes procedimentos serão realizados, todos no mesmo dia: entrevista sobre dados pessoais e comportamentais, exame dos seus dentes para avaliar a presença de doenças de gengiva e uma coleta de saliva e de sangue.

Os seguintes exames serão realizados na Faculdade de Odontologia da UFRGS:

- Exame dentário, em que será realizada uma medida do espaço entre o dente e a gengiva, utilizando um instrumento odontológico chamado sonda periodontal (parecida com uma régua bem fina). Este exame será feito em todos os dentes presentes e dura em torno de 40 minutos.

- Para o exame de saliva, será pedido que o participante deixe a saliva escorrer em um pote coletor por 10 minutos.

Após o término da coleta de saliva e exame dentários, será realizado um exame de sangue no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA.

- Para o exame de sangue, serão coletados 15 mL de sangue (quantidade equivalente a 1 colher de sopa) de uma veia do braço.

Todas as medidas de biossegurança necessárias, tais como uso de materiais descartáveis e instrumentais esterilizados, serão adotadas.

Uma parte da amostra de sangue coletada (10mL) será utilizada para análise dos seguintes exames: hemoglobina glicada, proteína C-reativa e vitamina D. Essa análise será realizada no Laboratório de Análises Clínicas do HCPA.

A saliva e a porção restante da amostra de sangue (5mL) serão armazenados e congelados para avaliação de substâncias inflamatórias. As amostras coletadas serão utilizadas exclusivamente para esta pesquisa.

Dados do seu prontuário e das consultas realizadas no Ambulatório de Nefrologia do HCPA serão analisados para complementar informações da entrevista, por isso solicitamos a sua autorização para realizar este acesso.

Não haverá interferência nas suas consultas dos rins nem no tratamento da sua doença renal, o seu tratamento será o mesmo independentemente da sua participação ou não na pesquisa.

Os possíveis riscos ou desconfortos associados à participação são:

Possível constrangimento ao responder perguntas pessoais e ao realizar a coleta de saliva, possibilidade de dor leve e hematoma (mancha roxa) pela coleta de sangue, bem como possível desconforto ao exame dentário.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação nas pesquisas são:

O diagnóstico de problemas de gengiva, bem como encaminhamento para o tratamento de outras condições bucais, quando necessário. Os participantes serão encaminhados para tratamento dentário na própria Faculdade de Odontologia da UFRGS, através do setor de Triagem, conforme disponibilidade.

Além disso, a participação contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a relação entre doenças gengivais e doenças nos rins, podendo beneficiar outros indivíduos.

Sua participação nas pesquisas é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação nas pesquisas e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação nas pesquisas, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante as pesquisas serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Todos os dados clínicos e laboratoriais do presente projeto ficarão à disposição dos participantes e da equipe médica/odontológica.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Fernando Saldanha Thomé, pelo telefone (51)3359-8291, com o pesquisador Tiago Fiorini, pelo telefone (51)3308-5318 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51)3359-7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Participante da pesquisa

Assinatura

Pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Porto Alegre, _____ de _____ de 201__.

APÊNDICE 2

Questionário Sócio-demográfico

Dados Pessoais

Page 1 of 1

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

Caracterização Socioeconômica

Page 1 of 2

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

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

Fatores Comportamentais

Page 1 of 1

ID na pesquisa

Você fuma atualmente?

- Yes
 No
 I quitted
(Se não fuma, passe para pergunta: Você ingere bebidas alcoólicas? / Se ex-fumante, passe para a pergunta: Há quantos anos você parou de fumar?)

Quantos cigarros por dia?

(Não fumante ou ex-fumante = 0)

Por quantos anos?

(Não fumante ou ex-fumante = 0)

Há quantos anos você parou de fumar?

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

Quantos cigarros por dia você fumava?

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

Por quantos anos você fumou?

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

Você ingere bebidas alcoólicas?

- Nunca
 Raramente
 Às vezes
 Frequentemente

Qual tipo?

- Nenhum
 Cerveja
 Vinho
 Cachaça
 Outro
(Assinalar a bebida alcoólica que mais consome)

Quantas doses/copo você ingere por semana?

(Se não ingere = 0)

Realiza atividade física regular?

- Yes
 No

Realiza acompanhamento nutricional?

- Yes
 No

Hábitos de Higiene Bucal e Acesso a Serviços Odontológicos

Page 1 of 2

ID na pesquisa

Com que frequência você escova seus dentes?

- Nunca
 Menos de 1 vez por dia
 1 vez por dia
 2 vezes por dia
 3 ou mais vezes por dia

Qual tipo de escova que você usa?

- Não usa
 Macia
 Média
 Dura
 Não sabe

Com que frequência você limpa entre seus dentes?

- Nunca
 Menos de 1 vez por dia
 1 vez por dia
 2 vezes por dia
 3 ou mais vezes por dia

O que você usa para limpar entre seus dentes?

- Nada
 Palito de dentes
 Fio dental
 Escova interdental
 Outro

- Com que frequência você limpa a língua?
- Nunca
 - Menos de 1 vez por dia
 - 1 vez por dia
 - 2 vezes por dia
 - 3 ou mais vezes por dia
- O que você usa para limpar a língua?
- Nada
 - Cerdas da escova
 - Dorso da escova
 - Limpador de língua
 - Outro
- Com que frequência você usa produto para bochecho?
- Nunca
 - Menos de 1 vez por dia
 - 1 vez por dia
 - 2 vezes por dia
 - 3 ou mais vezes por dia
- Há quantos anos?
- Qual produto você usa?
- (Não usa = 0)
- Nenhum
 - Cepacol
 - Listerine
 - Malva
 - Colgate Plax
 - Oral-B
 - Outro
- O produto apresenta álcool?
- Não usa
 - Sim
 - Não
 - Não sabe
- Com que frequência você vai ao dentista?
- Nunca foi
 - Não vou regularmente
 - 1 vez a cada 2 anos
 - 1 vez por ano
 - 2 ou mais vezes ao ano
- Onde foi a sua última consulta?
- Nunca foi ao dentista
 - Serviço público
 - Serviço particular
 - Plano de saúde ou convênio
 - Não sabe
 - Outro
- Você já fez tratamento gengival/periodontal?
- Yes
 - No

APÊNDICE 3

Ficha clínica periodontal

Paciente _____

Exame ___ Examinador: _____

Data: ___/___/___

IPV (0=ausente; 1=presente)

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

ISG (0=ausente; 1=presente)

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

FRP (0=ausente; 1=cálcio; 2=restauração ou prótese mal-adaptada; 3=cavidade)

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

PS

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

PI

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

SS (0=ausente; 1=presente)

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

ANEXO 1

Carta de aprovação no comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DOENÇA PERIODONTAL COMO POSSÍVEL FATOR PROGNÓSTICO PARA A DOENÇA RENAL CRÔNICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL DE 3 ANOS DE ACOMPANHAMENTO

Pesquisador: Fernando Saldanha Thomé

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 01329418.0.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.017.653

Apresentação do Projeto:

A doença renal crônica (DRC) compreende um conjunto de diversas patologias renais, incluindo desde indivíduos com disfunção renal leve, em diálise e transplantados renais. É considerada um importante problema de saúde pública, devido ao elevado percentual de mortalidade associado a ela, além de várias outras comorbidades, incluindo diabetes e doença cardiovascular. 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. Neste contexto, a doença periodontal, 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 recentemente associada à DRC. Essa inflamação sistêmica está associada a diversas outras doenças como diabetes e aterosclerose, as quais, por sua vez, também estão associadas à DRC. A maior parte dos estudos epidemiológicos relacionando a doença periodontal à DRC demonstra uma associação independente entre as duas doenças, com maiores níveis de marcadores inflamatórios em indivíduos que possuem as duas condições. Mais recentemente, uma revisão de literatura avaliou a

Continuação do Parecer: 3.017.053

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados de forma adequada.

Recomendações:

- 1) Incluir na Plataforma Brasil, nos métodos, todas as variáveis que serão estudadas (clínicas, laboratoriais, odontológicas), conforme bem descrito no projeto principal.
- 2) Incluir em "Riscos", o risco de quebra de confidencialidade dos dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não apresenta pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto de 08/10/2018, TCLE de 21/08/2018 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 139 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na Intranet do HCPA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-003
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3350-7840 Fax: (51)3350-7840 E-mail: cep@hcpa.edu.br

REFERÊNCIAS

1. Shoji T, Abe T, Matsuo H, Egusa G, Yamasaki Y, Kashihara N, et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(4):299-315. PubMed PMID: 22166970.
2. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. [Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable]. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2010;56(2):248-53. PubMed PMID: 20499004.
3. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266. PubMed PMID: 11904577.
4. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
5. USRDS. US Renal Data System 2022 Annual Data Report. Chapter 1: CKD in the General Population. *American Journal of Kidney Diseases.* 2022;71(3):S9-S30. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.004.
6. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):93-108. PubMed PMID: 21541469.
7. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Bensenor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *Journal of epidemiology and community health.* 2016;70(4):380-9. doi: 10.1136/jech-2015-205834. PubMed PMID: 26511886.
8. USRDS. US Renal Data System 2022 Annual Data Report. Chapter 6: Health Care Expenditures for Persons With CKD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2022;71(3):S117-S36. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.009.
9. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, Heerspink HJL, Johnson DW, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney international supplements.* 2017;7(2):71-87. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.003. PubMed PMID: 30675422; PubMed Central PMCID: PMC6341126.
10. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of periodontology.* 2005;76(11 Suppl):2106-15. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2106. PubMed PMID: 16277583.
11. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews Immunology.* 2015;15(1):30-44. doi: 10.1038/nri3785. PubMed PMID: 25534621; PubMed Central PMCID: PMC4276050.
12. Hickey NA, Shalamanova L, Whitehead KA, Dempsey-Hibbert N, van der Gast C, Taylor RL. Exploring the putative interactions between chronic kidney disease and chronic periodontitis. *Critical reviews in microbiology.* 2020;46(1):61-77. doi: 10.1080/1040841X.2020.1724872. PubMed PMID: 32046541.
13. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2005;45(4):650-7. PubMed PMID: 15806467.
14. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *American journal of kidney diseases : the*

- official journal of the National Kidney Foundation. 2008;51(1):45-52. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.09.018. PubMed PMID: 18155532.
15. Ioannidou E, Swede H, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. *Journal of dental research*. 2011;90(12):1411-5. doi: 10.1177/0022034511423394. PubMed PMID: 21940520; PubMed Central PMCID: PMC3215758.
 16. Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H, Sanz M. Science transfer: oral health and general health - the links between periodontitis, atherosclerosis and diabetes. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(12):1071-3. doi: 10.1111/jcpe.12484. PubMed PMID: 26640001.
 17. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Tamsailom S, Champaiboon C, Ingsathit A, Kitiyakara C, et al. Periodontitis as the risk factor of chronic kidney disease: Mediation analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2019;46(6):631-9. doi: 10.1111/jcpe.13114. PubMed PMID: 30993705; PubMed Central PMCID: PMC6593715.
 18. Fisher MA, Taylor GW. A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2009;80(1):16-23. doi: 10.1902/jop.2009.080226. PubMed PMID: 19228085; PubMed Central PMCID: PMC2649736.
 19. Schutz JDS, de Azambuja CB, Cunha GR, Cavagni J, Rosing CK, Haas AN, et al. Association between severe periodontitis and chronic kidney disease severity in predialytic patients: A cross-sectional study. *Oral diseases*. 2020;26(2):447-56. doi: 10.1111/odi.13236. PubMed PMID: 31742816.
 20. Deschamps-Lenhardt S, Martin-Cabezas R, Hannedouche T, Huck O. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*. 2018. doi: 10.1111/odi.12834. PubMed PMID: 29377446.
 21. Kapellas K, Singh A, Bertotti M, Nascimento GG, Jamieson LM, Perio CKDc. Periodontal and chronic kidney disease association: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. 2019;24(2):202-12. doi: 10.1111/nep.13225. PubMed PMID: 29359889.
 22. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(2):202-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.08.027. PubMed PMID: 22001179.
 23. Grubbs V, Vittinghoff E, Beck JD, Kshirsagar AV, Wang W, Griswold ME, et al. Association Between Periodontal Disease and Kidney Function Decline in African Americans: The Jackson Heart Study. *Journal of periodontology*. 2015;86(10):1126-32. doi: 10.1902/jop.2015.150195. PubMed PMID: 26110451; PubMed Central PMCID: PMC4831049.
 24. Grubbs V, Vittinghoff E, Taylor G, Kritiz-Silverstein D, Powe N, Bibbins-Domingo K, et al. The association of periodontal disease with kidney function decline: a longitudinal retrospective analysis of the MrOS dental study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2016;31(3):466-72. doi: 10.1093/ndt/gfv312. PubMed PMID: 26320037; PubMed Central PMCID: PMC6071386.
 25. Chang JF, Yeh JC, Chiu YL, Liou JC, Hsiung JR, Tung TH. Periodontal Pocket Depth, Hyperglycemia, and Progression of Chronic Kidney Disease: A Population-Based Longitudinal Study. *The American journal of medicine*. 2017;130(1):61-9 e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.024. PubMed PMID: 27615146.
 26. Toth-Manikowski SM, Ricardo AC, Salazar CR, Chen J, Khambaty T, Liu J, et al. Periodontal Disease and Incident CKD in US Hispanics/Latinos: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Kidney medicine*. 2021;3(4):528-35 e1. doi: 10.1016/j.xkme.2021.02.015. PubMed PMID: 34401720; PubMed Central PMCID: PMC8350839.
 27. Deschamps-Lenhardt S, Martin-Cabezas R, Hannedouche T, Huck O. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*. 2019;25(2):385-402. doi: 10.1111/odi.12834. PubMed PMID: 29377446.

28. Zhao D, Khawaja AT, Jin L, Li KY, Tonetti M, Pelekos G. The directional and non-directional associations of periodontitis with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of periodontal research*. 2018;53(5):682-704. doi: 10.1111/jre.12565. PubMed PMID: 29777531.
29. Schoffer C, Oliveira LM, Santi SS, Antoniazzi RP, Zanatta FB. C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with end-stage renal disease. *Journal of periodontology*. 2021;92(6):793-802. doi: 10.1002/JPER.20-0200. PubMed PMID: 33040368.
30. Lu H, Wu H, Yang Y, Feng X, Ma X, Xie Y, et al. Relationship between chronic periodontitis and inflammatory cytokines in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clinical oral investigations*. 2022;26(11):6699-709. doi: 10.1007/s00784-022-04629-0. PubMed PMID: 35861756.
31. Yue H, Xu X, Liu Q, Li X, Xiao Y, Hu B. Effects of non-surgical periodontal therapy on systemic inflammation and metabolic markers in patients undergoing haemodialysis and/or peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*. 2020;20(1):18. doi: 10.1186/s12903-020-1004-1. PubMed PMID: 31969148; PubMed Central PMCID: PMC6977292.
32. 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 nephrology*. 2015;16:97. doi: 10.1186/s12882-015-0101-x. PubMed PMID: 26149680; PubMed Central PMCID: PMC4492086.
33. 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. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(2):104-13. doi: 10.1111/jcpe.12502. PubMed PMID: 26717883.
34. Ruukonen H, Nylund K, Furuholm J, Meurman JH, Sorsa T, Kotaniemi K, et al. Oral Health and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of periodontology*. 2017;88(1):26-33. doi: 10.1902/jop.2016.160215. PubMed PMID: 27523518.
35. Tai YH, Chen JT, Kuo HC, Chang WJ, Wu MY, Dai YX, et al. Periodontal disease and risk of mortality and kidney function decline in advanced chronic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. *Clinical oral investigations*. 2021;25(11):6259-68. doi: 10.1007/s00784-021-03924-6. PubMed PMID: 33813639.
36. Zhang J, Jiang H, Sun M, Chen J. Association between periodontal disease and mortality in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. *BMC nephrology*. 2017;18(1):269. doi: 10.1186/s12882-017-0680-9. PubMed PMID: 28814274; PubMed Central PMCID: PMC5558661.
37. Kasiske BL, Wheeler DC. Kidney Disease: Improving Global Outcomes--an update. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(4):763-9. doi: 10.1093/ndt/gft441. PubMed PMID: 24286979.
38. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12. PubMed PMID: 19414839; PubMed Central PMCID: PMC2763564.
39. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr., Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1985;312(9):553-9. doi: 10.1056/NEJM198502283120905. PubMed PMID: 3918267.
40. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(1):82-99. doi: 10.1053/j.ackd.2006.10.001. PubMed PMID: 17200048.
41. USRDS. US Renal Data System 2022 Annual Data Report. Chapter 3: Morbidity and Mortality in Patients with CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;71(3).

42. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366(9499):1809-20. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67728-8. PubMed PMID: 16298220.
43. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2008;79(8 Suppl):1601-8. doi: 10.1902/jop.2008.080173. PubMed PMID: 18673016; PubMed Central PMCID: PMC2563957.
44. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*. 2003;74(3):391-401. doi: 10.1902/jop.2003.74.3.391. PubMed PMID: 12710761.
45. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*. 2008;79(8 Suppl):1585-91. doi: 10.1902/jop.2008.080183. PubMed PMID: 18673014.
46. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1088:251-64. doi: 10.1196/annals.1366.032. PubMed PMID: 17192571.
47. Shang J, Liu H, Zheng Y, Zhang Z. Role of oxidative stress in the relationship between periodontitis and systemic diseases. *Frontiers in physiology*. 2023;14:1210449. doi: 10.3389/fphys.2023.1210449. PubMed PMID: 37501927; PubMed Central PMCID: PMC10369007.
48. Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch-Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. *Journal of periodontology*. 2011;82(6):885-92. doi: 10.1902/jop.2010.100425. PubMed PMID: 21138356.
49. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, et al. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(7):541-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01430.x. PubMed PMID: 19538326.
50. Flores MF, Montenegro MM, Furtado MV, Polanczyk CA, Rosing CK, Haas AN. Periodontal status affects C-reactive protein and lipids in patients with stable heart disease from a tertiary care cardiovascular clinic. *Journal of periodontology*. 2014;85(4):545-53. doi: 10.1902/jop.2013.130255. PubMed PMID: 23805809.
51. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN, et al. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(11):1048-54. doi: 10.1111/jcpe.12284. PubMed PMID: 24946826.
52. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(2):648-58. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x. PubMed PMID: 9987089.
53. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif*. 2002;20(5):454-8. PubMed PMID: 12207091.
54. 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? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(2):505-21. doi: 10.2215/CJN.03670807. PubMed PMID: 18184879.
55. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(7):2337-43. doi: 10.1093/ndt/gfm951. PubMed PMID: 18305316.
56. Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH, et al. Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. *Clinical journal of the American Society of*

Nephrology : CJASN. 2012;7(7):1155-62. doi: 10.2215/CJN.13281211. PubMed PMID: 22554719; PubMed Central PMCID: PMC3386678.

57. Shankar A, Syamala S, Xiao J, Muntner P. Relationship between Plasma Leptin Level and Chronic Kidney Disease. *International journal of nephrology*. 2012;2012:269532. doi: 10.1155/2012/269532. PubMed PMID: 22666590; PubMed Central PMCID: PMC3361181.

58. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(12):1938-46. doi: 10.2215/CJN.03500412. PubMed PMID: 23024164; PubMed Central PMCID: PMC3513744.

59. Knight EL, Rimm EB, Pai JK, Rexrode KM, Cannuscio CC, Manson JE, et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1897-903. PubMed PMID: 15213279.

60. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2005;68(2):766-72. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00455.x. PubMed PMID: 16014054.

61. Li L, Zhang YL, Liu XY, Meng X, Zhao RQ, Ou LL, et al. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. *Frontiers in microbiology*. 2021;12:656372. doi: 10.3389/fmicb.2021.656372. PubMed PMID: 34211440; PubMed Central PMCID: PMC8238692.

62. Parsegian K, Randall D, Curtis M, Ioannidou E. Association between periodontitis and chronic kidney disease. *Periodontology 2000*. 2022;89(1):114-24. doi: 10.1111/prd.12431. PubMed PMID: 35244955.

63. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117(24):3118-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524. PubMed PMID: 18541739; PubMed Central PMCID: PMC2746717.

64. 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 Assoc*. 2009;140(10):1238-44. PubMed PMID: 19797553; PubMed Central PMCID: PMC2770162.

65. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of periodontology*. 2000;71(10):1528-34. doi: 10.1902/jop.2000.71.10.1528. PubMed PMID: 11063384.

66. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(1):218-26. doi: 10.2215/CJN.05470610. PubMed PMID: 21115624.

67. Anand N, S CC, Alam MN. The malnutrition inflammation complex syndrome-the missing factor in the perio-chronic kidney disease interlink. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(4):763-7. doi: 10.7860/JCDR/2013/5329.2907. PubMed PMID: 23730672; PubMed Central PMCID: PMC3644470.

68. Fisher MA, Taylor GW, West BT, McCarthy ET. Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using structural equation modeling. *Kidney international*. 2011;79(3):347-55. doi: 10.1038/ki.2010.384. PubMed PMID: 20927035; PubMed Central PMCID: PMC3045269.

69. Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H, Nakamura K. Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(9):720-6. doi: 10.1111/jcpe.12576. PubMed PMID: 27168164.

70. Sharma P, Fenton A, Dias IHK, Heaton B, Brown CLR, Sidhu A, et al. Oxidative stress links periodontal inflammation and renal function. *Journal of clinical periodontology*. 2021;48(3):357-67. doi: 10.1111/jcpe.13414. PubMed PMID: 33368493; PubMed Central PMCID: PMC7986430.
71. Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC, Bibbins-Domingo K, Saran R, Heung M, et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(4):711-7. doi: 10.2215/CJN.08270910. PubMed PMID: 21350109; PubMed Central PMCID: PMC3069360.
72. He I, Poirier B, Jensen E, Kaur S, Hedges J, Jesudason S, et al. Demystifying the connection between periodontal disease and chronic kidney disease - An umbrella review. *Journal of periodontal research*. 2023. doi: 10.1111/jre.13161. PubMed PMID: 37477165.
73. Chen YT, Shih CJ, Ou SM, Hung SC, Lin CH, Tarng DC, et al. Periodontal Disease and Risks of Kidney Function Decline and Mortality in Older People: A Community-Based Cohort Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66(2):223-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.010. PubMed PMID: 25747403.
74. Wangerin C, Pink C, Endlich K, Rettig R, Stracke S, Nauck M, et al. Long-term Association of Periodontitis With Decreased Kidney Function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2019;73(4):513-24. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.10.013. PubMed PMID: 30704881.
75. Lee CF, Lin CL, Lin MC, Lin SY, Sung FC, Kao CH. Surgical treatment for patients with periodontal disease reduces risk of end-stage renal disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Journal of periodontology*. 2014;85(1):50-6. doi: 10.1902/jop.2013.130015. PubMed PMID: 23646848.
76. Fang F, Wu B, Qu Q, Gao J, Yan W, Huang X, 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*. 2015;42(6):537-46. doi: 10.1111/jcpe.12411. PubMed PMID: 25933364.
77. Kraus MA, Kansal S, Copland M, Komenda P, Weinhandl ED, Bakris GL, et al. Intensive Hemodialysis and Potential Risks With Increasing Treatment. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016;68(5S1):S51-S8. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.020. PubMed PMID: 27772644.
78. Hsu CY, Parikh RV, Pravoverov LN, Zheng S, Glidden DV, Tan TC, et al. Implication of Trends in Timing of Dialysis Initiation for Incidence of End-stage Kidney Disease. *JAMA internal medicine*. 2020;180(12):1647-54. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5009. PubMed PMID: 33044519; PubMed Central PMCID: PMC7551228
Francisco Wellbound dialysis unit. He reported receiving research funding from Satellite Healthcare Inc to support an investigator-initiated research project and grants from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) during the conduct of the study. Dr Zheng reported being a senior partner of The Permanente Medical Group, outside the submitted work. Dr Go reported receiving grants from NIDDK during the conduct of the study. No other disclosures were reported.
79. Cohen G, Horl WH. Immune dysfunction in uremia—an update. *Toxins*. 2012;4(11):962-90. doi: 10.3390/toxins4110962. PubMed PMID: 23202302; PubMed Central PMCID: PMC3509694.
80. Huston P. A Sedentary and Unhealthy Lifestyle Fuels Chronic Disease Progression by Changing Interstitial Cell Behaviour: A Network Analysis. *Frontiers in physiology*. 2022;13:904107. doi: 10.3389/fphys.2022.904107. PubMed PMID: 35874511; PubMed Central PMCID: PMC9304814.
81. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement:

guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X. PubMed PMID: 18064739.

82. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology*. 2012;83(12):1449-54. doi: 10.1902/jop.2012.110664. PubMed PMID: 22420873.

83. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2 ed: John Wiley & Sons; 2004. 392 p.