



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
TESE DE DOUTORADO**

MICHELLE TEIXEIRA OLIVEIRA

**PERIODONTITE COMO FATOR DE EXPOSIÇÃO NA ASSOCIAÇÃO COM
COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES DO DIABETES MELLITUS
E DISLIPIDEMIA**

**FEIRA DE SANTANA
2020**

MICHELLE TEIXEIRA OLIVEIRA

**PERIODONTITE COMO FATOR DE EXPOSIÇÃO NA ASSOCIAÇÃO COM
COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES DO DIABETES MELLITUS
E DISLIPIDEMIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Saúde Coletiva, nível de doutorado, da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Epidemiologia

Linha de Pesquisa: Epidemiologia em Saúde Bucal

Orientador:

Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho

Coorientadoras:

Profa. Dra. Eneida de Moraes Marcílio Cerqueira

Profa. Dra. Simone Seixas da Cruz

**FEIRA DE SANTANA
2020**

MICHELLE TEIXEIRA OLIVEIRA

**PERIODONTITE COMO FATOR DE EXPOSIÇÃO NA ASSOCIAÇÃO COM
COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES DO DIABETES MELLITUS
E DISLIPIDEMIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Saúde Coletiva, nível de doutorado da Universidade Estadual de Feira de Santana.

Feira de Santana, 08 de dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Orientador – Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho
Universidade Estadual de Feira de Santana

Prof.^a Dra. Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo
Secretaria de Vigilância à Saúde do Distrito Federal

Prof. Dr. Paulo Henrique Couto Souza
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Profa. Dra. Graciete Oliveira Vieira
Universidade Estadual de Feira de Santana

Profa. Dra. Soraya Castro Trindade
Universidade Estadual de Feira de Santana

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, José e Hortência, que se doaram e renunciaram aos seus sonhos, para que eu pudesse realizar os meus. Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, apoio, cuidado, entrega e dedicação que vocês sempre tiveram por mim. Muito obrigada!

“Por que o meu coração é tão iluminado?”

Por que as estrelas estão tão brilhantes?

Por que o céu é tão azul desde a hora que eu conheci você”

Charles Chaplin

Ao meu amado filho Heitor, que chegou para mostrar a força do amor. Amor que me fez superar os limites, enfrentar os desafios e me ajudou a vencer. Amor que iluminou meu coração, tornando as estrelas mais brilhantes e o céu mais azul.

AGRADECIMENTOS

"Deus nos concede, a cada dia,

uma página de vida nova no livro do tempo.

Aquilo que colocarmos nela, corre por nossa conta."

Chico Xavier

Inicialmente agradeço a Deus, que me conduziu, guiou e sustentou, durante toda a trajetória.

Agradeço em especial e de forma carinhosa, ao meu orientador, Professor Isaac Suzart Gomes Filho, pela confiança, paciência, carinho, amizade, ensinamentos, dedicação e fonte inesgotável de suporte nos momentos mais difíceis. Palavras me faltam para exprimir tamanha gratidão e respeito. Muito obrigada.

Agradeço a minha família, pelo apoio e companheirismo. Ao meu irmão Sebastião, pelo companheirismo e incentivo. A Maria, por amor e carinho. E a todos os demais familiares que, mesmo distantes, se enchem de orgulho pelas minhas vitórias.

À Professora Dra. Eneida de M. M. Cerqueira, minha coorientadora, pelo acolhimento inicial enquanto orientadora, e pelas sábias e pertinentes contribuições. Minha admiração pelo seu caráter, ética e postura.

À Professora Dra. Simone Seixas da Cruz, minha coorientadora, pelas considerações que guiaram este trabalho. Minha gratidão pela sua gentileza, serenidade e sabedoria.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Aos mestres por contribuírem no crescimento pessoal e profissional. Aos funcionários Gorete e Jorge, pelo carinho, cuidado e atenção. Vocês são especiais!

Aos colegas do doutorado pelo simpático e estimulante convívio. Em especial a Pedro, Marla e Maricélia, pela cumplicidade e amizade. Ficam guardados no coração com respeito e carinho.

Aos pesquisadores do NUPPIIM, em especial à professora Soraya, pelas contribuições constantes.

Aos meus queridos amigos, que mesmo com minhas repetidas ausências, estão sempre orgulhosos pelas minhas conquistas.

Aos gestores e amigos da Faculdade Nobre, muito obrigada pelo incentivo.

Aos colegas e amigos da Secretaria Municipal de Saúde, muito obrigada pelo feliz convívio.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia, FAPESB, pelo apoio financeiro desta pesquisa.

Gostaria também de agradecer aos componentes da banca examinadora de qualificação do projeto de tese, Prof. Dra. Ana Cláudia Morais Godoy Figueiredo e Prof. Dr. Carlos Alberto Lima da Silva, pelas brilhantes e pertinentes considerações que guiaram a finalização desta tese.

E finalmente, aos participantes desta pesquisa, que contribuíram não somente com a coleta de dados, como para meu crescimento pessoal.

*A ciência não é uma ilusão,
mas seria uma ilusão acreditar que poderemos encontrar noutra lugar
o que ela não nos pode dar.*

Sigmund Freud

OLIVEIRA, Michelle Teixeira. Periodontite como Fator de Exposição na Associação com Complicações Microvasculares do Diabetes Mellitus e Dislipidemia. 163 f. 2020. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil.

RESUMO

A magnitude da prevalência da periodontite, associada ao impacto produzido por suas complicações sobre o estado de saúde das populações, conferem a esta doença, um papel de destaque entre os principais problemas de saúde coletiva em nível mundial. Estudos vem revelando que indivíduos com periodontite apresentam níveis plasmáticos elevados de mediadores inflamatórios, configurando assim, a plausibilidade biológica para a associação com dislipidemia e complicações microvasculares do diabetes mellitus (DM). **Objetivo:** Investigar a evidência atual existente sobre a relação da periodontite e as complicações microvasculares do diabetes mellitus, bem como a associação entre a periodontite e a dislipidemia. **Método:** Este estudo foi dividido em duas etapas. Na primeira, foi realizada uma revisão sistemática de estudos que investigaram a relação da periodontite com as complicações microvasculares do DM. A pesquisa de artigos foi realizada em diferentes bases de dados, utilizando os descritores: *Periodontitis*; *Microvascular Complications*; *Diabetes Mellitus*; *Diabetic Neuropathy*; *Diabetic Retinopathy*; *Diabetic Nephropathy*. O período da busca foi até ... e não houve restrição quanto à língua do estudo. A qualidade das investigações foi feita e a medida sumária metanalítica foi obtida para aquelas complicações microvasculares do DM que tinham o mínimo de estudos para geração da medida.

Na segunda, foi realizado um estudo transversal com 1011 usuários de unidades de saúde do município de Feira de Santana. A coleta dos dados dos participantes compreendeu a aplicação de um instrumento para obtenção de informações socioeconômico-demográficas, hábitos de vida e relativas à saúde. A periodontite, e seus níveis de gravidade, foram avaliados nos indivíduos após exame bucal completo pelos critérios de diagnóstico do Centro de Prevenção e Controle de Doenças e Academia Americana de Periodontia (CDC/AAP). Os participantes tiveram o diagnóstico de dislipidemia quando houve alteração de um dos biomarcadores: colesterol total, colesterol-LDL, colesterol HDL, triglicérides, ou quando faziam usam de medicação para controle de colesterol e triglicerídeos. A medida de associação entre a periodontite e a dislipidemia foi obtida por meio de análise hierarquizada, estratificada e de modelagem de regressão logística, com as Odds Ratio (OR) brutas e ajustadas, seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%), com nível de significância de 5%. **Resultados:** Os achados foram apresentados em forma de artigo. No Artigo 1 - Foram selecionados 13 artigos, que permitiram sugerir uma correlação entre o DM, a periodontite e as complicações microvasculares do DM, e que essa associação afeta diretamente a progressão e a gravidade dessas condições.

No Artigo 2, os achados apresentam uma ocorrência alta de periodontite de 84,17% (851) e de dislipidemia de 75,17% (760) nos participantes. As medidas da análise hierarquizada e da modelagem de regressão múltipla mostraram existir associação entre a periodontite, e seus níveis de gravidade moderado e grave, com a dislipidemia. A probabilidade dos indivíduos com periodontite terem dislipidemia foi 23% maior que entre aqueles sem a periodontite ($OR_{ajustada} = 1,14$, IC95%; 1,01-1,30). **Conclusões:** Os achados periodontite e complicações microvasculares

Além disso, mostraram existir associação positiva entre a periodontite, os níveis de gravidade moderado e grave, e a dislipidemia.

Palavras-chave: Periodontite; Diabetes Mellitus; Complicações Microvasculares; Dislipidemia.

OLIVEIRA, Michelle Teixeira. Periodontitis as an Exposure Factor in the Association with Microvascular Complications of Diabetes Mellitus and Dyslipidemia. X f. 2020. Thesis (Doctor degree)– Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil.

ABSTRACT

The magnitude of the prevalence of periodontitis, associated with the impact produced by its complications on the health status of the populations, gives this pathology a prominent role among the main collective health problems worldwide. Studies have revealed that people with periodontitis have high plasma levels of inflammatory mediators, thus configuring biological plausibility for the association with dyslipidemia and microvascular complications of diabetes mellitus. **Objective:** To investigate the relationship between periodontitis and dyslipidemia and how microvascular complications of diabetes mellitus. **Method:** This study was divided into two stages. In the first, a systematic review of observational studies that investigated in relation to periodontitis with microvascular complications of DM was carried out. The research carried out on articles searched in databases, using the descriptors: Periodontitis; Microvascular complications; Diabetes Mellitus; Diabetic neuropathy; Diabetic retinopathy; Diabetic nephropathy. In the second, a cross-sectional study was carried out in health units in the municipality of Feira de Santana, with a sample of 1011 belonging. Data collection included the application of an instrument to obtain socioeconomic-demographic, normal life and health-related information. Periodontitis was measured after a complete oral examination using the diagnostic criteria of the Center for Disease Prevention and Control and the American Academy of Periodontics (CDC / AAP). The diagnosis of dyslipidemia occurred in the alteration of one of the biomarkers: Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL cholesterol or triglycerides. Stratified analysis and logistic regression modeling, obtaining as crude and adjusted Odds Ratio (OR), their respective 95% confidence intervals (95% CI), with a significance level of 5%. **Results:** The findings were ordered in the form of an article. Article 1 - 13 articles were selected, which allowed to suggest a correlation between DM, periodontitis and microvascular complications of DM, and that this association directly affects the progression and severity of these conditions. Article 2 - Dyslipidemia was diagnosed in 75.17% (760) of the participants and periodontitis in 84.17% (851). The measure of association estimated that a qualified person with periodontitis having dyslipidemia was 23% higher than among those without periodontitis (adjusted OR = 1.23, 95% CI; 1.09-1.40). **Conclusions:** a positive association between periodontitis and microvascular complications was demonstrated, as well as for dyslipidemia.

Keywords: Periodontitis; Diabetes Mellitus; Microvascular complications; Dyslipidemia.

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - Critérios diagnósticos da Neuropatia Diabética-----	39
Quadro 02 - Estudos de associação entre Periodontite e Retinopatia Diabética-----	45
Quadro 03 - Estudos de associação entre Periodontite e Nefropatia Diabética-----	50
Quadro 04 - Estudos de associação entre Periodontite e Neuropatia Diabética-----	55
Quadro 05 - Estudos de associação entre Periodontite e Dislipidemia-----	61
Quadro 06 – Estratégia PECO para formulação da questão de pesquisa-----	72
Quadro 07 - Diagnóstico de Periodontite – Page e Eke-----	82
Quadro 08 – Covariáveis distribuídas pelo pelo nível hierárquico -----	83
Quadro 09 - Categorização das variáveis segundo condições socioeconômico-demográficas-----	84
Quadro 10 - Categorização das variáveis segundo estilo de vida-----	84
Quadro 11 - Categorização das variáveis segundo condições de saúde-----	85
Quadro 12 - Categorização das variáveis segundo cuidados com a saúde geral-----	85
Quadro 13 - Categorização das variáveis segundo cuidados com a saúde odontológica----	86
Quadro 14 - Categorização das variáveis segundo SSVV e medidas antropométricas-----	86
Quadro 15 - Categorização das variáveis segundo os exames laboratoriais-----	86

LISTA DE FIGURAS E TABELA:

FIGURAS

Figura 1 - Diagrama do modelo teórico da associação entre periodontite e as complicações do DM-----66

Figura 2 - Diagrama do estudo de corte transversal para medir a associação entre periodontite e dislipidemia-----78

Figura 2. Fluxograma de busca, seleção e inclusão dos estudos relacionados à associação entre periodontite e as complicações microvasculares do DM (nefropatia, retinopatia e neuropatia) -----73

Figura 4 - Diagrama do modelo teórico da associação entre Periodontite e a Dislipidemia-89

TABELA

Tabela 1 – Estratégia de Busca-----72

LISTA DE SIGLAS:

- AAP** - American Academy of Periodontology
- AVC** - Acidente Vascular Cerebral
- BVS** - Biblioteca Virtual em Saúde
- DCNT's** - Doenças Crônicas Não Transmissíveis
- DIC** - Doença Isquêmica do Coração
- DM** - Diabetes Mellitus
- DP** - Doença Periodontal
- DSS** - Determinantes Sociais da Saúde
- EFP** - European Federation of *Periodontology*
- Hb1Ac** - Hemoglobina Glicada
- Hiperdia** - Programa Nacional de Hipertensão e Diabetes mellitus
- IAM** - Infarto Agudo do Miocárdio
- IC** - Intervalo de Confiança
- IDF** - Internacional Diabetes Federacion
- IRC** - Insuficiência Renal Crônica
- LPS** – Lipopolissacarídeos
- MODY** - Monogênicos
- MS** - Ministério da Saúde
- NIC** - Nível de Inserção Clínica
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- OR** - Odds Ratio
- PS** - Profundidade de Sondagem
- RP** - Razão de Prevalência
- SBD** - Sociedade Brasileira de Diabetes
- SciELO** - Scientific Electronic Library Online
- SS** - Sangramento à Sondagem
- SUS** - Sistema Único de Saúde
- TFG** - Taxa de Filtração Glomerular
- TNF** - Alfa - Fator de Necrose Tumoral– alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Periodontite	18
2.1.1 Periodonto e Doença Periodontal.....	18
2.1.2 Etiopatogenia da Periodontite e suas Classificações.....	19
2.1.3 Aspectos Epidemiológicos da Periodontite	22
2.1.4 Periodontite Crônica e Condições Sistêmicas	23
2.2 Diabetes Mellitus	Erro! Indicador não definido.
2.2.1 Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus	Erro! Indicador não definido.
2.2.2 Aspectos Epidemiológicos do Diabetes Mellitus.....	Erro! Indicador não definido.
2.3 Complicações do Diabetes Mellitus	28
2.3.1 Complicações Microvasculares do Diabetes Mellitus	30
2.3.1.1 Retinopatia Diabética	30
2.3.1.2 Nefropatia Diabética.....	33
2.3.1.3 Neuropatia Diabética	35
2.4 Relação entre Periodontite e Complicações Microvasculares do Diabetes Mellitus	Erro! Indicador não definido.
2.4.1 Relação entre Periodontite e Retinopatia Diabética	Erro! Indicador não definido.
2.4.2 Relação entre Periodontite e Nefropatia Diabética	Erro! Indicador não definido.
2.4.3 Relação entre Periodontite e Neuropatia Diabética	Erro! Indicador não definido.
2.5 Dislipidemia	46
2.6 Relação entre Periodontite e Dislipidemia	47
2.7 Determinantes Sociais da Saúde e Periodontite/ Complicações do Diabetes Mellitus e Dislipidemia	46
3 OBJETIVOS	58
3.1 Objetivo Geral	58
3.2 Objetivos Específicos	58
4 MATERIAIS E MÉTODO	59
4.1 Subprojeto 1	59
4.1.1 Registro e protocolo	59
4.1.2 Critérios de elegibilidade dos estudos	60
4.1.3 Fontes de informação	60
4.1.4 Estratégias de busca	61
4.1.5 Seleção dos estudos.....	62
4.1.6 Extração dos dados.....	62
4.1.7 Avaliação da qualidade dos estudos.....	63
4.1.8 Análise dos dados.....	63
4.2 Subprojeto 2	64
4.2.1 População e Área do Estudo	64
4.2.2 Desenho do Estudo.....	64
4.2.3 Critérios de Elegibilidade	65
4.2.4 Procedimentos de coleta de dados.....	66
4.2.5 Periodontite e níveis de gravidade da periodontite – Fator de Exposição.....	68
4.2.6 Dislipidemia - Variável Efeito	69
4.2.7 Covariáveis e seus níveis hierárquicos	69
4.2.8 Análise Estatística	Erro! Indicador não definido.
4.3 Aspectos Éticos da Pesquisa	75

5 RESULTADOS	77
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	142
REFERÊNCIAS	175
APÊNDICES	181
APÊNDICE 1 – Questionário A	182
APÊNDICE 2 – Questionário B.....	188
APÊNDICE 3 – Questionário C	189
ANEXOS	191
ANEXO 1 - TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	191
ANEXO 2 - Ciência & Saúde Coletiva	193
ANEXO 3 - Journal of Periodontology	202
ANEXO 4 – Ficha.....	Erro! Indicador não definido.

APRESENTAÇÃO

A Tese: “Periodontite como Fator de Exposição na Associação com Complicações Microvasculares do Diabetes Mellitus e Dislipidemia” faz parte de uma pesquisa maior, intitulada “Efeito dose-resposta da gravidade da periodontite em doenças sistêmicas: infarto agudo do miocárdio, síndrome metabólica e diabetes mellitus” que tem como objetivo, através de diferentes desenhos observacionais, avaliar a possível associação entre os níveis de gravidade da periodontite e os seguintes agravos sistêmicos: 1) Infarto Agudo do Miocárdio; 2) Síndrome Metabólica; 3) Diabetes Mellitus.

Atualmente, com o aumento da ocorrência de doenças crônicas, novos debates têm sido empreendidos sobre o tema. Em países desenvolvidos, o controle de fatores de risco clássicos para algumas doenças, consideradas graves problemas de saúde pública, tem sido alcançado. No entanto, a redução da prevalência de muitas dessas enfermidades não segue a mesma tendência. Nesse sentido, tem-se buscado avaliar o nível de gravidade desses prováveis fatores de risco. O estudo sobre a periodontite, as complicações microvasculares do Diabetes Mellitus e a Dislipidemia é de interesse da comunidade científica, uma vez que, tanto a periodontite quanto o diabetes e a dislipidemia são graves problemas de saúde pública.

Desse modo, este estudo pretende avaliar as evidências atuais sobre a associação entre a periodontite e as complicações microvasculares do diabetes, bem como estimar a associação entre a exposição a periodontite, seus níveis de gravidade, e a ocorrência de dislipidemia.

1 INTRODUÇÃO

A periodontite, condição em que ocorre destruição progressiva do periodonto de sustentação, é uma doença periodontal (DP) de origem infecciosa causada pelo acúmulo de microrganismos sobre a superfície dentária supra ou subgengivalmente. (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 2010). Mundialmente, estima-se que a periodontite grave acometa cerca de 10% da população (MARCENES *et al.*, 2013). Considerando o nível de gravidade da doença, a periodontite do tipo grave é a sexta doença humana mais prevalente, de acordo com a carga global de doenças estudadas, ocasionando um impacto negativo sobre a qualidade de vida e a saúde bucal do indivíduo, além da associação com várias doenças inflamatórias crônicas sistêmicas (BRASIL, 2011; CHAPPLE *et al.*, 2015).

A periodontite crônica ocorre pelo desequilíbrio ocasionado entre a resposta imune do organismo do indivíduo e a ação destruidora da microbiota, principalmente, quando este não procura auxílio especializado desde o começo dos sintomas, a fim de receber o diagnóstico correto e tratamento. (LIMA, 2013). As bactérias envolvidas na doença periodontal, estão localizadas subgengivalmente. Tais bactérias, são reconhecidas como periodontopatogênicas, por serem capazes de desencadear uma resposta inflamatória intensa na região dos tecidos periodontais. Adicionalmente, são capazes de desencadear processo inflamatório sistêmico subclínico devido a liberação de vesículas extracelulares e lipopolissacarídeos (LPS) que irão atrair infiltrado de neutrófilos, macrófagos e linfócitos, promovendo a liberação de inúmeras citocinas inflamatórias (LIN *et al.*, 2003).

Estudos prévios tem demonstrado que indivíduos com periodontite crônica apresentam níveis plasmáticos elevados de mediadores inflamatórios, além das próprias bactérias e seus subprodutos, configurando assim, a plausibilidade biológica para a associação entre processo infeccioso-inflamatório do periodonto e diversos agravos à saúde, tais como: resistência insulínica aumentada, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, síndrome metabólica, nascimento de bebês com baixo peso, dislipidemia e diabetes mellitus, (CRUZ *et al.*, 2005; ALVES *et al.*, 2007; PAIZAN e MARTIN, 2009; FENTOGLU *et al.*, 2011; HAN *et al.*, 2020). Os dois últimos agravos à saúde são de especial interesse para o presente estudo.

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada pela deficiência total ou parcial na produção de insulina ou por uma resistência à sua ação. De acordo com a *American Diabetes Association* (2007), o DM é uma doença existente na sociedade desde muitas décadas passadas. Trata-se de uma enfermidade evolutiva responsável por causar as conhecidas alterações metabólicas, tanto em carboidratos, lipídeos e gorduras pela baixa ou nula produção de

insulina ou ainda pela ineficácia de sua função no organismo.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) as complicações do diabetes são divididas em dois grandes grupos, micro e macro vasculares. As complicações microvasculares envolvem os pequenos vasos sanguíneos, refletindo em alterações oculares, além de nos rins e nervos. As macrovasculares por sua vez, refletem-se em doenças cardíacas e no aporte insuficiente de sangue para as extremidades do corpo, principalmente membros inferiores. As complicações do DM têm despertado interesse no campo da saúde, já que tem sido apontada como o fator preponderante para aumento da morbimortalidade dos indivíduos com diagnóstico do agravo, com perda importante na qualidade de vida e grande impacto econômico nos serviços de saúde (BRASIL, 2006). Em 2011, nos países da América Central e do Sul foi estimada prevalência de 26,4 milhões de indivíduos com DM, bem como foi feita uma projeção de 40 milhões de indivíduos com DM em 2030. No Brasil, a tendência de aumento dos casos não difere dos demais países, apresentando prevalência crescente de diabetes na população acima de 18 anos de 5,3% para 5,6%, entre 2006 e 2011 (BRASIL, 2013).

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) 2019-2020 apontam que dentre os 10 países com maior número de indivíduos com DM no ano de 2017 e as projeções para o ano de 2045, o Brasil ocupará a quarta posição. Relatam ainda que o aumento da prevalência nos países desenvolvidos ocorrerá em decorrência do aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional, já em relação aos países em desenvolvimento, os estudos apontam que indivíduos de todas as faixas etárias serão atingidos, com destaque para a faixa etária de 20 a 44 anos, em que a prevalência deverá duplicar (SBD, 2019).

No Brasil, quatro milhões de mortes por ano relativas ao diabetes e às suas complicações são registradas, o que representa 9% da mortalidade mundial total. O DM é uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular. Sugere-se que infecções podem estar envolvidas na cadeia causal do DM e das suas complicações. Dentre essas infecções crônicas, a periodontite tem sido destacada (BRASIL, 2006).

Com relação a dislipidemia, que possui associação com DM, também é reconhecida como um problema de saúde pela OMS, sendo responsável por cerca de 5% a 10% dos casos de doença arterial coronariana em indivíduos abaixo dos 55 anos, reduzindo sua expectativa de vida. Estima-se uma prevalência mundial de mais de 10.000.000 de pessoas com diagnóstico de dislipidemia, menos de 10% desses diagnosticados e menos de 25% recebendo tratamento medicamentoso (ROSS, 1999).

Como grande parte das doenças, a dislipidemia tem etiologia multifatorial. A alteração

do nível sérico de lipídios apresenta papel importante no desenvolvimento da aterosclerose, porque a placa de ateroma pode surgir do acúmulo focal de lipídios (ROSS, 1999). Nesse contexto, esta condição clínica possui associação com desordens trombóticas e ateroscleróticas, obesidade e diabetes mellitus, assim como com síndrome metabólica, todas envolvidas no aumento do risco de doença cardiovascular em longo prazo (BOSOMWORTH, 2013). Vários estudos sugerem associação potencial entre dislipidemia e periodontite, porém, o mecanismo envolvido permanece controverso (CUTLER, 1999; FENTOĞLU, 2009; TALEGHANI, 2010).

Existe um interesse acerca da temática, na área de saúde, uma vez que as condições apresentadas são consideradas graves problemas em nível de coletividades. Tais problemas são particularmente importantes em regiões menos desenvolvidas e, também, perante condições socioeconômicas precárias, uma vez que, as frequências, da periodontite, das complicações pelo DM e da dislipidemia estão aumentadas, tendo os seus desfechos desfavoráveis grandes repercussões sobre custos para o setor saúde. Embora existam estudos epidemiológicos que investigaram a associação entre a periodontite e condições sistêmicas, até o presente momento, são poucas as pesquisas que apresentaram boa validade interna e avaliaram a associação entre a periodontite e quaisquer das complicações microvasculares do DM (neuropatia, nefropatia e retinopatia), bem como a dislipidemia. Além de escassos, tem amostras muito pequenas que não garantem poder aos estudos, nem avaliação da multicausalidade envolvida na relação, revelando muita controvérsia.

Desse modo, o presente estudo investigará a evidência atual entre a periodontite e as complicações microvasculares do DM – nefropatia, retinopatia e neuropatia, bem como a periodontite como fator associado à dislipidemia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O capítulo de revisão de literatura será apresentado em seis partes. Na primeira, serão abordados os conceitos principais sobre a Periodontite, a segunda descreverá sobre o DM, a terceira abordará as complicações do DM, a quarta revisará os achados das complicações microvasculares do diabetes e sua relação com a periodontite, a quinta abordará a relação da periodontite com a dislipidemia, e por fim, a última parte que versará sobre os determinantes sociais da saúde (DSS) relacionados ao tema central.

2.1 Periodontite

2.1.1 Periodonto e Doença Periodontal

O periodonto é uma estrutura tecidual de suporte aos dentes, constituído pela gengiva, ligamento periodontal, cimento radicular e pelo osso alveolar. A gengiva é constituída de tecido epitelial e conjuntivo, dividida em gengiva livre e inserida, componentes do periodonto de proteção. (LINDHE *et al.*, 2005). As principais funções do periodonto são inserir os dentes no tecido ósseo e manter a integridade da superfície da mucosa mastigatória da cavidade bucal. O tecido conjuntivo é o componente tecidual predominante da gengiva e do ligamento periodontal, composição com enorme importância por nele se darem os eventos vasculares e celulares que constituem a inflamação e a infecção (LOSS e VAN DYKE, 2020; LINDHE *et al.*, 2005).

A DP é caracterizada por inflamação crônica do tecido e tem como principal causa o acúmulo de biofilme dentário. As doenças periodontais incluem a gengivite e a periodontite. O primeiro grupo, definido como alterações de tecidos moles da gengiva marginal e livre, e o segundo como alterações em tecidos moles e duros: osso, ligamento e cimento, sendo este a de maior gravidade (LOSS e VAN DYKE, 2020). Enquanto a gengivite é reversível, com a remoção da placa e realização de boa higiene bucal, a periodontite crônica é irreversível, já que inclui perda óssea. Clinicamente, a periodontite caracteriza-se por alteração de cor, textura e volume da gengiva, sangramento à sondagem e redução da resistência dos tecidos moles marginais à esta sondagem (presença de bolsa periodontal). A depender da gravidade, pode ocorrer mobilidade dentária e perda do dente (LOSS e DYKE, 2020).

Nesse contexto, a DP também é conhecida por causar alterações crônicas ao indivíduo, sendo o periodonto de proteção, mais comumente conhecido como gengiva, o primeiro a ser

afetado, gerando o quadro de inflamação gengival, e esta por sua vez, quando não tratada, facilitando assim o acúmulo de biofilme local, causa ao indivíduo, grandes chances de vulnerabilidade na região periodontal de suporte, o que no futuro gera o quadro clínico de periodontite, facilitando o processo de reabsorção óssea da crista alveolar, mobilidade dentária, perda da função de mastigação, distúrbios estéticos e quase sempre a perda dos dentes (LOSS e VAN DYKE, 2020).

A destruição dos tecidos periodontais depende de vários fatores, principalmente daqueles relacionados à higiene bucal, estilo de vida, fatores predisponentes locais (restaurações inadequadas, próteses mal adaptadas) e sistêmicos (diabetes, uso de drogas imunossupressoras, deficiências nutricionais e traços genéticos). Apesar de a periodontite crônica ser causada e mantida pelo biofilme bacteriano, os fatores relacionados ao hospedeiro determinam a patogênese e a taxa de progressão da doença (KINANE *et al.*, 2010). A destruição do ligamento periodontal pode ser produzida por enzimas poderosas geradas por bactérias que digerem proteínas e outras moléculas para nutrir e se reproduzir. Estas enzimas solúveis incluem proteases capazes de digerir colágeno, elastina, fibronectina e fibrina. A ação enzimática das bactérias é projetada para estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias de maneira prejudicial para melhorar a resposta inflamatória (LOSS e VAN DYKE, 2020).

Portanto, a gengivite e a periodontite são doenças complexas e associadas a uma etiologia microbiana, e, ambas também estão associadas a fatores genéticos, sociais, de estilo de vida e demais fatores considerados sistêmicos, tais como indivíduos que vivem em áreas com menor infraestrutura sanitária e com baixas condições de subexistência.

2.1.2 Etiopatogenia da Periodontite e suas Classificações

A etiologia da DP é multifatorial, sendo que a interação entre várias bactérias Gram-negativas anaeróbias presentes no biofilme bacteriano é considerada o principal agente etiológico da doença (CURTIS, DIAZ e VAN DIQUE, 2020). O crescente acúmulo do biofilme bacteriano na região subgengival promove o contato das células epiteliais e de tecido conjuntivo com produtos bacterianos, causando resposta inflamatória nos tecidos do hospedeiro. As células ativadas pela presença destas bactérias e seus subprodutos produzem citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores químicos da inflamação, iniciando uma resposta inflamatória no interior dos tecidos periodontais. O biofilme bacteriano induz uma resposta inflamatória, levando

a uma resposta do hospedeiro, caracterizada pela produção de mediadores inflamatórios, representados pelas citocinas, prostaglandinas e proteinases que contribuem para a destruição periodontal (CURTIS, DIAZ e DIKE DIQUE, 2020; LOSS e DYKE, 2020).

Nos estágios iniciais da inflamação, ocorre acúmulo de neutrófilos, monócitos, macrófagos e linfócitos. A progressão da atividade inflamatória, então, provoca liberação de inúmeras enzimas que produzem efeitos danosos aos tecidos subjacentes. Devido a necessidade de espaço para o infiltrado inflamatório exercer a sua função, ocorre a perda de estrutura de suporte do dente. À medida que o tecido epitelial adjacente vai sendo destruído por este processo, novo epitélio vai se formando em uma área mais apical, juntamente com a formação da bolsa periodontal. A atividade inflamatória pode ainda induzir um desequilíbrio nas regiões submarginais e subgingivais. (KINANE *et al.*, 2010; LOSS e VAN DYKE, 2020).

As enzimas envolvidas no processo inflamatório são capazes de fagocitar proteínas extracelulares do hospedeiro, produzindo nutrientes para o desenvolvimento das bactérias. Dentre estas enzimas, as proteinases são capazes de fagocitar colágeno, elastina, fibronectina, fibrina e vários outros componentes do tecido epitelial e o tecido conjuntivo de suporte dentário. Além das enzimas, os lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias Gram-negativas são capazes de induzir a resposta inflamatória, aumentando a permeabilidade vascular, e estimulando a produção de citocinas e agentes pró inflamatórios pelos leucócitos. Algumas destas citocinas, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral (TNF), estimulam a reabsorção óssea e inibem a formação de novo osso (KINANE *et al.*, 2010). A progressão da inflamação provoca reabsorção óssea, criando ainda mais espaço para as células de defesa e favorecendo a formação de tecido de granulação ricamente vascularizado. A degradação progressiva dos tecidos de sustentação induz a perda de inserção clínica e, caso não haja tratamento, esse processo culmina com a perda dentária.

A definição clínica dos tipos de doença periodontal se baseia, principalmente, nas características histológicas acima referidas. Para tanto, um exame bucal detalhado é necessário para mensurar a profundidade sondagem, o nível de inserção clínica, o sangramento à sondagem, e a perda de osso alveolar.

A periodontite apresenta uma vasta variabilidade clínica de diagnósticos, o que dificulta sua categorização, diagnósticos acertivos e tratamentos precisos. A inexistência de uma uniformidade acarreta uma variedade de estimativas epidemiológicas da doença, bem como, inconsistências metodológicas em estudos da temática. Em consequente, instituir um diagnóstico preciso de periodontite é fator preponderante para realização de pesquisas epidemiológicas (PAGE, EKE, 2007).

A American Academy of Periodontology (AAP) reconheceu a classificação instituída em 1999 no Workshop Internacional para Classificação de Doenças e Condições Periodontais. Seguidamente, em 2003, a AAP e o Center for Disease Control (CDC) nomearam um grupo de trabalho para desenvolver um critério padronizado para estudos populacionais de periodontite. O grupo padronizou o critério de mensuração para periodontite grave como a presença de dois ou mais sítios interproximais em dentes diferentes com nível de inserção clínica (NIC) ≥ 6 mm e pelo menos um sítio interproximal com profundidade de sondagem (PS) ≥ 5 mm. Para a periodontite moderada, estabeleceram o critério de indivíduos que apresentem ao menos dois sítios interproximais (não ocorrendo no mesmo dente) com perda de inserção clínica maior ou igual a 4 mm e/ou dois sítios interproximais em dentes diferentes com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm (PAGE e EKE, 2007).

Em 2012, o CDC e a AAP propuseram uma nova definição diagnóstica da DP, sendo classificada como: Periodontite leve – a obtenção de 2 ou mais locais interproximais com NIC ≥ 3 mm e 2 ou mais locais interproximais com PS ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou um local com PS ≥ 5 mm; Periodontite moderada - 2 ou mais locais interproximais com NIC ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou 2 ou mais locais interproximais com PS ≥ 5 mm, também não no mesmo dente); Periodontite grave - a presença de 2 ou mais locais interproximais com NIC ≥ 6 mm (não no mesmo dente) e 1 ou mais locais interproximais com PS ≥ 5 mm; Sem periodontite - nenhuma evidência de periodontite leve, moderada ou grave (EKE et al., 2012; BOTELHO et al., 2020).

Na nova classificação de 2018, mais uma vez o CDC e a AAP reuniram-se e atualizaram os critérios diagnósticos da DP. Além dos sítios interproximais, também foram considerados os sítios médio-vestibular e médio-lingual (BOTELHO et al., 2020).

Os estágios da periodontite devem ser primariamente definidos pela perda clínica de inserção, denominada, como característica determinante. Gomes-Filho e colaboradores em 2005 e 2007, classificaram como periodontite grave, o indivíduo que apresentasse 4 ou mais dentes, com um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 5 mm, com perda de inserção clínica maior ou igual a 5 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo. Os indivíduos que apresentassem 4 ou mais dentes, com um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm, com perda de inserção clínica maior ou igual a 3 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo foram considerados com periodontite moderada. Aqueles que apresentassem 4 ou mais dentes, com um ou mais sítios com profundidade de sondagem maior ou igual a 4 mm, com perda de inserção clínica maior ou

igual a 1 mm no mesmo sítio e presença de sangramento ao estímulo são diagnosticados com periodontite leve (GOMES-FILHO, 2005; GOMES-FILHO, 2007).

Contudo, são muitas as definições para a classificação da periodontite em grave, moderada e leve utilizadas na literatura. Em 2018, Gomes-Filho e colaboradores atualizaram os critérios para o diagnóstico clínico das doenças periodontais e sugeriram a utilização de diferentes critérios diagnósticos para as doenças periodontais, dependendo do tipo de estudo a ser desenvolvido e a população a ser investigada (GOMES-FILHO, 2018).

2.1.3 Aspectos Epidemiológicos da Periodontite

A expressiva magnitude com que a DP ocorre em populações humanas e o potencial que apresenta de desencadear graves repercussões nos indivíduos, tornam esta doença bucal um relevante problema de saúde coletiva. Trata-se da segunda entidade mais prevalente no mundo, entre as enfermidades bucais, acometendo pessoas tanto em países desenvolvidos como, principalmente, naqueles em desenvolvimento. A gengivite afeta cerca de 45% -50% da população adulta, podendo alcançar 60% em indivíduos com idade > 65 anos (GENCO e SANZ, 2020). Para periodontite grave, é estimado para a população mundial, que a prevalência afete 11,2% da população adulta, embora o complexo de fatores que participam da sua determinação e a diversidade de métodos diagnósticos contribuam para que sua frequência apresente grande variação nas diferentes regiões do mundo (GENCO e SANZ, 2020).

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, observou-se que 19,9% dos brancos não-hispânicos, 27,9% dos negros não-hispânicos e 28,34% dos mexicano-americanos apresentavam DP avaliada através de exame clínico periodontal parcial. No entanto, a maior prevalência entre não-brancos deve ser interpretada com cautela, uma vez que, em geral, esses indivíduos têm menor nível sócio-econômico, o que pode representar um fator de risco aumentado para a infecção bucal (ALBANDAR e KINGMAN, 1999). A associação entre pobreza e DP tem sido demonstrada em estudos provenientes de países em desenvolvimento, onde a ocorrência da enfermidade é alta, a exemplo de uma investigação cubana realizada por Diaz *et al.* (2002), na qual se observou que essa infecção estava presente em 90,8 % dos homens e 86,4% das mulheres.

No Brasil, a proporção de indivíduos entre 35 e 44 anos sem problemas periodontais é de apenas 21,94%, sendo a mesma ainda menor para a Macrorregião do Nordeste (BRASIL, 2004). De acordo com o SB Brasil de 2010, a prevalência da DP “moderada a grave” na população adulta brasileira em 2010 foi 6,3% maior do que no inquérito de saúde bucal de 2003. As

condições periodontais nas regiões Norte e Nordeste foram desfavoráveis em todos os grupos etários, quando comparadas com as demais regiões do país. As regiões Sudeste e Centro Oeste apresentam semelhanças na extensão e gravidade das condições periodontais em crianças, adolescentes e adultos (VETTORE, MARQUES E PERES, 2013).

Nesse contexto da análise epidemiológica apresentada, as doenças periodontais são consideradas as condições inflamatórias crônicas mais comuns do homem, com destaque para periodontite severa que é a sexta doença humana mais comum (GENCO e SANZ, 2020). Portanto, a prevalência da DP ainda é uma questão a ser superada no âmbito da saúde pública.

2.1.4 Periodontite Crônica e Condições Sistêmicas

Fundamentado na etiopatogenia da periodontite como uma doença inflamatória crônica, em diversos estudos realizados ao longo das últimas décadas, a associação desta enfermidade com alterações sistêmicas foi investigada. O principal motivo para explicar essa relação é que essas alterações fisiopatológicas também produzem mediadores pró-inflamatórios, que desequilibram o sistema imunológico do indivíduo e, eventualmente, leva a complicações sistêmicas e/ou locais. Estresse oxidativo é o principal ponto de interseção entre os agravos, assim, o tecido periodontal se torna suscetível à infecção pelo ataque de bactérias que compõem o biofilme. A plausibilidade biológica destas associações se sustenta no fato de que as infecções periodontais são capazes de promover bacteremia de baixo grau e endotoxemia (GENCO e SANZ, 2020). Portanto, a literatura vem demonstrando a associação da presença do processo infeccioso-inflamatório no periodonto com diversos agravos a saúde. Genco e Sanz (2020), atualizaram o estado atual de conhecimento sobre as associações entre doenças periodontais, principalmente periodontite, e doenças sistêmicas, como DM, doença cardiovascular aterosclerótica, síndrome metabólica, desfechos gestacionais desfavoráveis, doenças crônicas e Herpes vírus.

Sabe-se que há um equilíbrio entre as bactérias do biofilme dentário e o sistema imunológico do hospedeiro com liberação de antígenos que são reconhecidos e combatidos por mecanismos inatos e adaptativos. A periodontite é caracterizada por uma reação imune em resposta ao acúmulo de patógenos bacterianos nas superfícies dos dentes e, portanto, compartilham a fisiopatologia inflamatória de muitas doenças crônicas, tais quais, hipertensão arterial, síndrome metabólica, doenças renais e, também, o DM. Ademais, devido a uma série de avaliações epidemiológicas que demonstraram associações estatísticas entre a saúde bucal deficiente e comprometimentos sistêmicos da saúde do indivíduo, a periodontite tem sido destacada como

fator de risco para o desenvolvimento de várias condições de saúde (CRUZ ET AL, 2010;TONETTI,2013; FENTOGLU *et al.*, 2008; GENCO e SANZ, 2020).

A associação entre periodontite e complicações diabéticas foi investigada recentemente por meio de revisão sistemática e os achados apontam para uma origem multifatorial, sendo a hiperglicemia, provavelmente, o principal mecanismo. A periodontite foi considerada como uma possível causa para níveis elevados de hemoglobina glicada em indivíduos com diabetes e estes podem ser reduzidos através do tratamento para periodontite (NGUYEN, 2020). Polak e Shapira (2008) apresentaram em revisão sistemática que estudos da microbiota molecular periodontal indicam uma possível associação entre o metabolismo da glicose em indivíduos diabéticos e pré-diabéticos e mudanças na microbiota periodontal. A hiperglicemia aumenta a expressão de receptores de patógenos, bem como, promove resposta pró-inflamatória (POLAK et al., 2020). Além disso, vários fatores relacionados ao DM podem afetar a progressão e a agressividade da DP, tais como tipo de diabetes (o diabetes tipo 1 é mais disseminado), idade do paciente (risco aumentado na adolescência e além), curso mais longo da doença e controle metabólico insuficiente. (PÉREZ *et al.*, 2011; ALVES *et al.*, 2014; JOST *et al.*, 2010). Achados bidirecionais para a relação da periodontite e complicações do DM apontam que o conhecimento atual ainda é insuficiente para conclusões precisas e categóricas.

O interesse da pesquisa sobre a relação entre a periodontite e as complicações do DM aumentou gradualmente, porque, embora a associação não tivesse muito bem definida até então, a infecção ainda é considerada o fator causal. Além disso, como ambos desencadeiam repercussões desfavoráveis na saúde do indivíduo acometido, torna-se muito importante diagnosticar com precisão para o ajuste adequado no rastreamento, acompanhamento e tratamento.

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus

O DM, é uma desordem metabólica com múltiplas etiologias caracterizada por uma hiperglicemia crônica resultante de distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lipídios e proteínas, que são resultado de deficiências na secreção e/ou ação da insulina, ou de ambas. Portanto, pode ser caracterizada pela deficiência total ou parcial na produção de insulina ou pela resistência à sua ação, os diagnósticos clínicos e laboratoriais precedem a validação clínica através de desfechos da doença. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) resgatou nas últimas diretrizes que nas últimas quatro décadas, pelo surgimento de novas evidências do agravo e sua

associação com valores menores de glicemia associado às complicações do DM, os critérios diagnósticos passaram por diversas modificações. Em boa parte dos casos de pré-diabetes ou diabetes, a condição é assintomática e o diagnóstico é feito com base em exames laboratoriais (BRASIL, 2013; SBD, 2019).

As Diretrizes da SBD (2019-2020) preconizam os seguintes exames de tolerância à glicose:

- Glicemia em jejum: coletada em sangue periférico após jejum calórico de no mínimo 8 horas;
- Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG): previamente à ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água, coleta-se uma amostra de sangue em jejum para determinação da glicemia; coleta-se outra, então, após 2 horas da sobrecarga oral.
- Hemoglobina glicada (HbA1c): oferece vantagens ao refletir níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses e ao sofrer menor variabilidade dia a dia e independe do estado de jejum para sua determinação. HbA1c é considerada o exame padrão-ouro para avaliar o controle metabólico do indivíduo com DM1.

A confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados, idealmente o mesmo exame alterado em segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia. Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devem ser submetidos à dosagem de glicemia ao acaso e independente do jejum, não havendo necessidade de confirmação por meio de segunda dosagem caso se verifique glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL. Os valores de normalidade para os respectivos exames, bem como os critérios diagnósticos para pré-diabetes e DM mais aceitos são os adotados pela SBD.

Na história natural do DM, alterações fisiopatológicas precedem em muitos anos o diagnóstico da doença. A classificação baseia-se em sua etiologia, sendo que os fatores causais dos principais tipos de DM – genéticos, biológicos e ambientais – ainda não são completamente conhecidos.

De acordo com a SBD, a doença pode ser classificada em (SBD, 2019):

- DM tipo 1: - Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais; - Tipo 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática;
- DM tipo 2: perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina;

- DM gestacional: hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio
- Outros tipos de DM: - Monogênicos (MODY); - Diabetes neonatal; - Secundário a endocrinopatias; - Secundário a doenças do pâncreas exócrino; - Secundário a infecções; - Secundário a medicamentos.

Existem diversos fatores de risco biológicos, associados principalmente a duração do DM, valores glicêmicos e autogestão da doença, foram significativamente correlacionados com a saúde periodontal em indivíduos com diabetes. E, devido ao aumento considerável da prevalência do DM mundialmente, é fundamental a identificação de outras enfermidades além das já estabelecidas, que também possam estar potencializando as complicações deste agravo. Esta doença, embora reconhecida como problema de relevante agravo, apresenta controle e tratamento ainda inadequados, mesmo com todos os avanços tecnológicos nas últimas décadas, que contribuíram na identificação de seus fatores de risco e na detecção precoce de suas complicações. A disponibilidade de medicamentos facilitada e de ações educativas, no objetivo de mudanças no estilo de vida, ainda não são suficientes para o alerta social (ROSSANEIS et al, 2019).

O acompanhamento adequado do DM, inclui rastreio, controle glicêmico e tratamento precoces de danos aos órgãos-alvo, pode impedir o aparecimento de complicações graves. Portanto, os profissionais devem atentar não apenas para a sintomatologia, mas também para seus fatores de risco (hábitos alimentares não saudáveis, sedentarismo e obesidade). A abordagem terapêutica precoce, o monitoramento e o controle da glicemia, bem como o processo de educação em saúde são fundamentais para a prevenção de complicações e para a diminuição das repercussões na qualidade de vida do indivíduo (SBD, 2019; BRASIL, 2013).

O DM se tornou uma das doenças crônicas que mais crescem no mundo (RUOHUI MO, 2020). Cada vez mais observa-se a necessidade de um diagnóstico precoce para um tratamento mais assertivo. Pacientes DM lidam com dificuldades de acesso aos serviços ofertados pela sociedade e ao mercado de trabalho, como exemplo, cita-se a retinopatia que a longo prazo causa a cegueira e leva o indivíduo para fora do mercado de trabalho em pouco tempo, sendo ela um agravamento do DM. É necessário que após o diagnóstico de DM o paciente tenha acompanhamento multiprofissional de médicos especialistas na área, bem como psicólogos, terapeutas ocupacionais, enfermeiros, nutricionistas, entre outros. Além disso, é preciso criar o hábito de uma vida mais saudável com prática de exercícios físicos, estes também, moderados

e acompanhados por profissional de qualidade, a fim de gerar bons resultados e evitar demais agravos.

Considerando-se o cenário atual, é preciso que o paciente com DM seja melhor tratado e observado, pois para muitas doenças existentes, a DM é considerada um fator de risco de larga escala e com agravos que podem ser irreparáveis (IDF, 2019).

2.2.2 Aspectos Epidemiológicos do Diabetes Mellitus

O DM é um importante preditor de morbimortalidade e não vem apresentando tendência de redução, mesmo em países desenvolvidos. No ano de 2012, estimou-se que 371 milhões de indivíduos no mundo viviam com diabetes, tendo sido notificadas 4,8 milhões de mortes associadas a esta doença. (SBD, 2019). Em 2019 a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) estimou que 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade (ou seja, o equivalente a 424,9 milhões de pessoas) viviam com DM. No Brasil, a prevalência de DM é de 12,5 milhões de pessoas. Caso essas tendências atuais persistam, o número de pessoas com DM foi projetado para ser superior a 628,6 milhões em 2045, sendo que no Brasil a projeção é de 20,3 milhões. Cerca de 79% dos casos vivem em países em desenvolvimento, nos quais deverá ocorrer o maior aumento dos casos de DM nas próximas décadas (SBD, 2019; IDF, 2019).

O DM é considerado uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo, com estimativa de mortalidade de 1,6 milhão de pessoas em todo o mundo (OGUNTIBEJU, 2020). O aumento da prevalência do DM está associado a diversos fatores, como rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevida dos indivíduos.

Estudos definem o DM como o terceiro maior fator de risco para mortalidade prematura em todo o mundo devido à hiperglicemia e ao estresse oxidativo induzido por hiperglicemia e inflamação (OGUNTIBEJU, 2020; SBD, 2019).

O estudo de fatores de risco do DM é, sem dúvida, de grande interesse para a saúde da população mundial. De acordo com os dados mais recentes da SBD (2019), DM e suas complicações constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países, com aproximadamente 4 milhões de mortes de indivíduos com idade entre 20 e 79 anos no ano de 2015, o equivalente a um óbito a cada 8 segundos. Dentre as causas de óbitos do paciente diabético,

a doença cardiovascular é a ocupa o papel de destaque, sendo responsável por aproximadamente metade dos óbitos por diabetes na maioria dos países. Conforme dados da OMS, o Brasil, com cerca de 10 milhões de diabéticos, é o 6º país do mundo em número de pessoas acometidas por esta doença. Em São Paulo, foi descrito o maior índice entre as capitais brasileiras: 10 casos a cada 100.000 habitantes (SBD, 2019).

2.3 Complicações do Diabetes Mellitus

Diante da magnitude das suas repercussões na saúde do indivíduo, o DM é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. Com incidência atingindo proporções epidêmicas, chama atenção as suas principais complicações crônicas, que são: nefropatia, retinopatia, neuropatia e doença macrovascular. Comumente o DM aparece associado a outras condições, como hipertensão arterial e dislipidemias. A história natural do DM tipo 1 e tipo 2 é marcada pelo aparecimento de complicações crônicas. Algumas, referidas como microvasculares, são específicas do DM, como a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia diabética. Outras, ditas macrovasculares, mesmo não sendo específicas do DM, são mais graves nos indivíduos acometidos, sendo a principal causa da morbimortalidade associada ao diabetes (ÁLVAREZ-ALMAZÁN, 2020; DANESHGARI, 2017; BRASIL, 2013; FLOR e CAMPOS, 2017).

São vários os mecanismos moleculares propostos para explicar os danos causados pela hiperglicemia crônica nos órgãos e tecidos dependentes. As alterações decorrentes da hiperglicemia afetam o metabolismo, a pressão osmótica, o estresse oxidativo e a inflamação. O descontrole da glicemia, também descrito com disglucemia cria um ambiente metabólico anormal em vários tipos de células, levando à reprogramação gênica, intracelular e tecidual, que favorece um ambiente inflamatório, com subsequente complicação intravascular em pacientes com DM. Ainda em relação aos estudos desenvolvidos pela American Diabetes Association (2007), a síndrome metabólica em si está associada à DM do tipo 2, assim como doenças cardiovasculares. Quando um paciente é portador do DM, ele é muito mais propício a ter um acidente cardiovascular, como por exemplo o infarto agudo do miocárdio (IAM) ou um acidente vascular cerebral (AVC). Como descrito, o tratamento do DM objetiva a prevenção das complicações da doença, avaliado por meio da obtenção do controle glicêmico, afim de evitar as complicações do agravo (ÁLVAREZ-ALMAZÁN, 2020; LIMA et al., 2013; SBD, 2019).

O estilo de vida do paciente com DM, incluindo fatores como sedentarismo, alimentação e até mesmo a maneira que ele controla os seus níveis glicêmicos através do tratamento, influenciam nas complicações advindas do DM. A alta morbimortalidade que compromete a qualidade de vida dos usuários, além dos altos custos necessários para a realização do controle do DM e tratamento das complicações agudas e crônicas (TAMEZ-PÉREZ e TAMEZ-PENA, 2020). Dessa forma, o DM precisa ser acompanhado no que tange as complicações agudas e crônicas do agravo, sendo imperioso o controle dos níveis glicêmicos, já que a persistência da hiperglicemia culmina nas complicações. As complicações agudas incluem a hipoglicemia, o estado hiperglicêmico hiperosmolar e a cetoacidose diabética. Já as crônicas incluem a retinopatia, nefropatia, cardiopatia isquêmica, neuropatias, doença cerebrovascular e vascular periférica. Ainda como complicações, existem as degenerativas, sendo as mais frequentes: o infarto agudo do miocárdio, a arteriopatia periférica, o acidente vascular cerebral e a microangiopatia (GAEDE *et al.*, 2008; CORTEZ *et al.*, 2015).

O controle glicêmico mais estrito pode prevenir complicações crônicas e mortalidade. Redução dessas complicações pode ser obtida pelo controle glicêmico intensivo ($HbA1c \leq 7,0\%$) e pelo manejo dos demais fatores de risco cardiovasculares. Indivíduos com DM tipo 2, com controle glicêmico rigoroso podem prevenir o desenvolvimento e a progressão de complicações microvasculares (BRASIL, 2013; GAEDE *et al.*, 2008).

O MS, instituiu em 2002 através da atenção primária o Programa Nacional de Hipertensão e Diabetes *Mellitus* (Hiperdia), na tentativa de reorientar a assistência farmacêutica para o fornecimento contínuo do medicamento; prevenção, diagnóstico e terapêutica mais precoce possível das complicações; assim como o monitoramento das condições clínicas dos usuários dos serviços de saúde. A intenção em instituir o Hiperdia, perpassa também na reorientação do tratamento dos pacientes hipertensos e diabéticos de forma precoce. É nesta perspectiva que a educação em saúde deve ser resgatada e valorizada como um instrumento de trabalho fundamental para assistir os indivíduos com DM, para um controle efetivo e integral, que seja capaz de alcançar a prevenção das complicações crônicas (BRASIL, 2013).

O DM é considerado causa de cegueira, insuficiência renal e amputações de membros, sendo responsável por gastos astronômicos em saúde, assim como substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida. Portanto, o controle dos fatores de risco associados, via medidas de promoção da saúde, pode contribuir para o controle da incidência da doença e de suas complicações crônicas, bem como para a redução carga econômica sobre o sistema de saúde. Além de representar uma importante carga financeira para doentes e suas famí-

lias, em razão dos gastos com medicamentos essenciais, o diabetes também impacta economicamente sobre os países e nos sistemas de saúde. Isso decorre, de maior utilização dos serviços de saúde, de perda de produtividade e dos cuidados prolongados requeridos para tratar suas complicações crônicas (SBD, 2019; FLOR e CAMPOS, 2015).

Estudos desenvolvidos pela American Diabetes Association (2017), revelaram que a Síndrome Metabólica (SM) está associada ao DM do tipo 2, assim como problemas cardiovasculares. Em hipótese alguma pode-se descartar a possibilidade de que um paciente diabético venha a desenvolver a SM, já que a mesma é a grande responsável por gerar um aumento significativo do aparecimento de distócias micro e macrovasculares, o que leva a elevação em massa das taxas de morbimortalidade (LIMA, 2013; SBD, 2019). Segundo a OMS, os pacientes com SM são caracterizados por um nível de desorganização glicêmica anormal, acarretando em diabetes, alteração do açúcar no sangue em jejum, Intolerância à insulina ou glicose. Portanto, esse desequilíbrio leva o cliente a alterações hormonais, bem como no metabolismo lipídico, que passam a produzir quantidades excessivas na massa corporal, aumentando a suscetibilidade a doenças cardiovasculares (AZAMBUJA *et al.*, 2015; IDF, 2019).

2.3.1 Complicações Microvasculares do Diabetes Mellitus

As complicações microvasculares são aquelas que comprometem os pequenos vasos sanguíneos, causando danos em olhos, rins e nervos. As macrovasculares induzem doenças cardíacas e comprometem o fluxo insuficiente de sangue para as extremidades do corpo, principalmente membros inferiores. O risco relativo de indivíduos com DM nas décadas passadas desenvolverem complicações microvasculares, era em torno de 10 a 20 vezes maior do que nos indivíduos sem diabetes. Em contrapartida, o risco relativo das complicações macrovasculares era 2 a 4 vezes maior do que nos indivíduos sem a doença. Existem poucos estudos populacionais mais recentes que analisem as tendências das complicações relacionadas ao diabetes (SBD, 2019).

2.3.1.1 Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética é uma das principais complicações microvasculares do diabetes, sendo incidente principalmente em pacientes que já contam com longo curso da doença e dificuldade no controle da glicemia (PÉREZ *et al.*, 2011; ALVES *et al.*, 2014; JOST *et al.*, 2010). Trata-se de uma doença que ataca a visão do diabético devido à cronicidade do DM, onde o

quadro de hiperglicemia é observado durante um período prolongado. A Retinopatia diabética é a principal causa de cegueira não traumática em pessoas com idade compreendida entre 30 e 69 anos em países desenvolvidos. A retinopatia diabética é a primeira causa de cegueira adquirida após a puberdade. A perda de acuidade visual é comum após dez anos de diagnóstico, acometendo 20% a 40% dos pacientes mais idosos. No estágio inicial da complicação, caracterizado como retinopatia de fundo, é identificado edema retiniano, microaneurismas capilares, hemorragias e exsudados. Já na fase caracterizada como pré-proliferativa, apresentam-se exsudados algodinosos ou áreas de infarto retiniano com isquemia progressiva. E na fase proliferativa é caracterizada por neovascularização da retina, disco óptico e íris. Essa neovascularização pode desencadear complicações que causam hemorragia vítrea e descolamento tradicional da retina, levando à cegueira no diabético (TURCHETTI, 2017; LI et al., 2018; BRASIL, 2013; SBD, 2019).

A retinopatia é assintomática nas suas fases iniciais. BRASIL (2013) revelaram que após 20 anos do diagnóstico, quase todos os indivíduos com DM tipo 1 e mais do que 60% daqueles com DM tipo 2 apresentam alguma forma de retinopatia. A retinopatia pode ser graduada em retinopatia não proliferativa leve, moderada ou grave e retinopatia proliferativa. Essa classificação leva em conta que o risco de perda de visão na retinopatia não proliferativa grave é semelhante ao da proliferativa, devendo ser manejada da mesma forma. O edema macular, também tratável, é outra complicação ocular do diabetes associada à diminuição importante da acuidade visual e pode acometer pessoas em todas as fases da retinopatia (BRASIL, 2013; TURCHETTI, 2017).

Portanto, a retinopatia diabética pode ser dividida em proliferativa e não proliferativa. Uma característica marcante da forma de proliferativa é a existência de vasos sanguíneos alterados a partir da retina e do nervo óptico e, quando ocorre a neovascularização, o risco é elevado para o surgimento de hemorragia retiniana, além do descolamento de retina. Já a retinopatia diabética não proliferativa pode variar de leve a grave e após a formação de novos vasos sanguíneos, desenvolve-se em uma forma hiperplásica Retina ou disco (JIMENÉZ-BÁEZ *et al.*, 2015; LI et al., 2018).

As alterações oculares causadas pelo DM são quase assintomáticas até causar perda parcial ou total da visão. No momento do diagnóstico, o risco de cegueira pode ser reduzido para menos de 5% e por isso, antes de alterações irreversíveis é preciso fazer o manuseio oportuno e corretor, de modo que o problema seja solucionado (HIRAKAWA *et al.*, 2019; TURCHETTI, 2017). Recomenda-se a realização do primeiro exame no fundo de pacientes com diabetes tipo 1 ainda na puberdade ou cinco anos após o diagnóstico, porque a retinopatia quase não pode se

observada antes desse período, já para pacientes com DM tipo 2, recomenda-se fazê-lo imediatamente após o diagnóstico, com isso é possível definir com precisão quando o DM surgiu, podendo já ser verificada a presença de retinopatia diabética (SILVEIRA *et al.*, 2018; PRETI *et al.*, 2010; TURCHETTI, 2017).

Nesse cenário, torna-se claro que o DM quando não controlado, pode aferir no desenvolvimento de complicações. Logo, faz-se necessário identificar que a retinopatia diabética é uma causa importante de perda de visão e sua prevalência está aumentando. Pacientes que sofrem da doença há muito tempo ou que precisam de mais medicação, o risco de danos retinianos graves e perda de função é ainda maior, causando alarde no sistema de saúde, porque cerca de 50% dos pacientes diabéticos desenvolverão retinopatia durante a vida, como por exemplo, o abandono do cigarro para os tabagistas, tendo em vista que o mesmo leva à hipóxia retiniana, aumentando a retinopatia. Entende-se que, uma gestão adequada de fatores de risco juntamente ao diagnóstico precoce e o combate a doenças transversais visam a melhoria da preservação visual do paciente diabético, reduzindo efeitos colaterais caso a retinopatia diabética venha a surgir (PÉREZ *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2018).

É comum observar em pacientes diabéticos a falta de cuidados relacionados a parte oftalmológicas, sendo assim, é pouco comum observar os mesmos realizando exames periódicos com finalidade preventiva, o que facilita o desenvolvimento da doença e suas complicações em largas escalas (PEREZ, 2011). Para um paciente diabético, um exame simples, prático e fácil pode ser utilizado para avaliação da retina. Trata-se do exame de fundo de olho, por vezes acessível e encontrado com relação de valores baixos para pacientes que se enquadram no diagnóstico de DM (VERGARA *et al.*, 2014; MENEZES e MORAIS, 2020).

O quadro evolutivo e progressivo da retinopatia diabética pode levar paciente a cegueira na maioria dos casos, sendo ainda relativamente alto a porcentagens de indivíduos acometidos ainda em sua fase produtiva, o que acarreta, posteriormente em demais problemas, como por exemplo a morbidade de alto impacto social, já que distúrbios visuais comprometem a desenvoltura pessoal em alguns casos (MENDANHA *et al.*, 2016; JOST *et al.*, 2010). Para evitar a cegueira, o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno são essenciais. Portanto, o papel dos médicos, enfermeiros e odontólogos que trabalham na atenção primária à saúde é essencial para minimizar as complicações da doença a longo prazo (ALVES *et al.*, 2014; RODRÍGUEZ e RODRÍGUEZ, 2015).

Dentro desta perspectiva, a retinopatia diabética é considerada uma doença extremamente importante na área da saúde devido a sua curva crescente nas últimas décadas, o que se deve também à prevalência do número de diabéticos na população atual. Dessa forma é preciso

uma atenção especial e um enfoque nas implicações causadas pela DM aos seus portadores, afim de evitar demais danos, como os de âmbito físico e psicológico, reduzindo o impacto socioeconômico no sistema de saúde (ALVES *et al.*, 2014; RODRÍGUEZ e RODRÍGUEZ, 2015).

2.3.1.2 Nefropatia Diabética

A nefropatia diabética é uma complicação crônica dos diabéticos do tipo microvascular, que conduz ao desenvolvimento da insuficiência renal crônica. É a principal causa de doença renal crônica em pacientes que ingressam em serviços de diálise. Além do comprometimento renal ser passível de gravidade, o seu tratamento apresenta riscos no procedimento de filtragem do sangue em equipamentos dialíticos. A nefropatia diabética acomete de 30% a 40% dos indivíduos com DM tipo 1, e de 10% a 40% dos indivíduos com DM tipo 2. A microalbuminúria é o melhor marcador disponível para identificar indivíduos em risco de desenvolverem insuficiência renal. Deve ser dosada em conjunto com creatinina em todos os indivíduos com diabetes tipo 2 no momento do diagnóstico (SBD, 2019; GRZYBOWSKIL *et al*, 2015; MEZA LETELIER *et al*, 2017).

Um problema central da nefropatia diabética humana é que apenas alguns pacientes desenvolverão danos renais. Se as alterações ambientais internas causadas pelo DM forem suficientes para causar alterações renais, todos os pacientes terão tempo suficiente para desenvolver nefropatia diabética, no entanto, isso não acontece. Há evidências crescentes de que o grau de controle de glicemia é preciso, mas não é o suficiente e além disso, não possui relação linear com o desenvolvimento de nefropatia diabética (SBD, 2016).

Estudos têm demonstrado que a suscetibilidade genética à nefropatia diabética sugere fortemente que essa complicação é mais comum em certas famílias. Fatores genéticos podem desempenhar um papel importante nessa suscetibilidade. A patogênese da nefropatia diabética é complexa, envolvendo a interação de muitos fatores relacionados a distúrbios metabólicos e variáveis genéticas e que até o momento, não demonstra com clareza quais alterações celulares, bioquímicas e moleculares no DM são as principais e quais são secundárias à doença renal (MEZA LETELIER *et al*, 2017).

Portanto, esta é uma complicação microvascular do DM associada com morte prematura por uremia ou problemas cardiovasculares, portanto estudos aprofundados são relevantes. A hiperglicemia, um distúrbio metabólico causado pelo DM, é essencial para o desenvolvimento de doença glomerular na nefropatia diabética. Ao obter níveis de açúcar no sangue próximos

do normal, essas lesões podem ser evitadas ou reduzidas em grande medida, dependendo da duração e intensidade da terapia com insulina. Estudos retrospectivos e prospectivos demonstraram que existe uma correlação entre o controle do açúcar no sangue e o risco desta complicação em estudo (SBD, 2019).

Ainda em relação a mortalidade, a nefropatia diabética está associada a uma alta taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares. O risco relativo de morte prematura para pacientes com DM e proteinúria é 100 vezes maior do que para pessoas não diabéticas. No entanto, a taxa de mortalidade de pacientes diabéticos sem doença renal é apenas o dobro da taxa de pacientes não diabéticos (FDI, 2015). A história natural da doença inclui um estágio normal de albuminúria, acompanhado por filtração excessiva até o estágio final da doença renal, passando por um estágio intermediário da doença renal inicial, caracterizado pelo aumento da excreção urinária de albumina, seguida de proteinúria persistente (MEZA LETELIER et al, 2017).

A nefropatia diabética classifica-se em 4 estágios diferentes, sendo eles: hiperfiltração, microalbuminúria ou nefropatia incipiente, proteinúria ou nefropatia clínica e nefropatia terminal (MORAES, 2009).

Na primeira fase, de hiperfiltração, observa-se um aumento na taxa de filtração glomerular (aumento da depuração da creatinina) e albuminúria normal. Em pacientes nesta fase da doença, é encontrado aumento bilateral dos rins. A ultrafiltração é a expressão inicial do envolvimento renal no diabetes. A importância da detecção está em seu potencial de reversibilidade, principalmente por meio do controle rigoroso da glicemia (SBD, 2019).

Na segunda fase, de microalbuminúria ou nefropatia incipiente, a excreção urinária de albumina é de 20-200 μ g / min ou 30-300mg / 24h. A taxa de filtração glomerular (TFG) inicial geralmente é alta e há uma tendência de queda quando a albuminúria atinge 70 mg / min ou mais. Na terceira fase, a excreção urinária de albumina atinge 200 μ g / min ou mais de 300mg / 24h, nesta ocasião o TFG diminuiu gradualmente e aparece a hipertensão. Na quarta fase, ocorre a nefropatia terminal, pacientes em Insuficiência Renal Crônica (IRC), em programas de diálise e transplante renal (MURUSSI, 2008; SBD, 2019).

Na América do Norte é crescente o número de portadores de DM, sendo que pelo tipo 1 temos cerca de 0,5% da população e o tipo 2 conta com 4% de indivíduos acometidos, ressaltando-se que, devido a diversas complicações, cerca de 30 à 40% dos diagnosticados com DM, são diagnosticados também com a nefropatia diabética. Dentre as várias causalidades de morte que o DM pode oferecer, há um destaque especial para a nefropatia diabética, tendo em vista que a doença renal é a principal causa, no entanto, pelo fato dela só demonstra-se aparente após 10 anos do acometimento por DM, ao descobri-la, o paciente pode já não está tão saudável e

pode desenvolver uma série de outros problemas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

Doença renal é a mais comum e precoce complicação encontrada em indivíduos jovens com diagnóstico de DM tipo 2. A prevalência de microalbuminúria é de 13 a 27% ao diagnóstico e chega a 16 a 38,6% após 5 anos, com progressão associada a piora da HbA1c. Dados do estudo TODAY sugerem que a piora da microalbuminúria ocorre independentemente do tipo de tratamento. Portanto, podemos refletir que quanto mais precoce a idade do diagnóstico do DM, maiores as chances de desenvolver complicações renais (SBD, 2019). Na sociedade ocidental, a nefropatia diabética é a principal causa de “doença renal terminal”. Nos Estados Unidos, a nefropatia diabética é a causa isolada mais comum de IRC, e determina que o gasto anual com programas de diálise e transplante é de aproximadamente US\$ 1 bilhão (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

2.3.1.3 Neuropatia Diabética

Atualmente é notório que o controle insuficiente de glicose, níveis elevados de triglicérides, sobrepeso, tabagismo, pressão alta, tempo de diabetes e a presença de retinopatia e doença renal são fatores que promovem a progressão da doença da neuropatia diabética. Alterações nos vasos sanguíneos e alterações no metabolismo podem causar danos nos nervos periféricos, ressaltando que o alto nível de glicêmico reduzirá a capacidade de eliminar os radicais livres e danificar o metabolismo de várias células (especialmente os neurônios). Os principais sinais são: dor constante, sensação de queimação, formigamento, início súbito de dor espontânea sem causa óbvia, dor excessiva durante estímulos menores (como acupuntura) e dor causada por toques que normalmente não causam dor, como por exemplo, tocar o braço de alguém (SBD, 2016).

A neuropatia diabética é uma complicação do DM que apresenta um quadro variado, com múltiplos sinais e sintomas, dependentes de sua localização em fibras nervosas sensoriais, motoras e/ou autonômicas. Merece destaque um estudo sobre a incidência de amputações de membros inferiores na região metropolitana do Rio de Janeiro, a qual foi de 13,9 por 100 mil habitantes para a população geral e de 180,6 por 100 mil habitantes para a população com diabetes, ou seja, uma taxa 13 vezes maior. Dados surpreendentes, denotam a necessidade de mai-

ores estudos de base populacional sobre as complicações do diabetes. As amputações de membros inferiores devido a complicações do DM têm o risco influenciado pelo controle de diversos fatores, a citar: controle glicêmico, controle pressórico, tabagismo, etc. (SBD, 2019).

Brasil (2013) classificou as neuropatias da seguinte forma:

Neuropatias sensitivo-motoras - é a forma mais comum de neuropatia diabética periférica e apresenta três estágios: inicial, sintomático e grave. O estágio inicial é, em geral, assintomático, mas pode haver diminuição de sensibilidade. O período sintomático é caracterizado por perda de sensibilidade, dormência e, muitas vezes, parestesias e/ou dor. O estágio grave apresenta envolvimento motor com limitação funcional e com potencial para ulceração nos membros inferiores.

Neuropatias focais – que são as mononeuropatias: são formas raras de início súbito, natureza assimétrica e de curso autolimitado; miorradiculopatia: apresenta quadro clínico de dor e atrofia muscular intensa na cintura pélvica, nádegas e coxas com início insidioso; neurites compressivas: podem ocorrer síndromes como a do túnel carpal ou tarsal.

Neuropatias autonômicas – que trazem repercussões cardiovascular: caracterizada pela resposta anormal da frequência cardíaca a diferentes estímulos; hipotensão postural: pode ser suspeitada quando a pessoa se queixa de náuseas, astenia, tonturas, alterações visuais e até síncope ao se levantar, o diagnóstico é confirmado quando há uma redução da pressão sistólica menor ou igual a 20 mmHg e/ou da diastólica menor ou igual a 10 mmHg 3 minutos após a mudança da posição deitada para de pé; gastrointestinal: Alterações do hábito intestinal são manifestações comuns de neuropatia autonômica; urogenital: A bexiga neurogênica leva à retenção, incontinência e infecções urinárias; neuropatia sudomotora: manifesta-se pela anidrose plantar, com pele seca, fissuras e hiperqueratose nos pés, favorecendo o surgimento das úlceras neuropáticas; neuropatia pupilar: causa hemeralopia ou dificuldade para visão noturna, que exige cuidados ao conduzir veículos à noite.

A neuropatia diabética pode ocasionar transtornos tróficos da pele e da estrutura osteoarticular do pé, levando ao chamado pé diabético. Indivíduos diabéticos que apresentam insensibilidade e fraqueza muscular de membros inferiores, e, também, diminuição de amplitude de movimento, têm maior risco para o desenvolvimento de ulcerações. A neuropatia periférica crônica associada ao DM consiste em um processo patológico insidioso e progressivo, sendo a neuropatia o agente causal, ou seja, que inicia o processo fisiopatológico, levando à ulceração e à amputação (SACCO, 2007; BOSI, 2005).

Ao mesmo tempo, no que tange as complicações, a sensibilidade da proteção pode ser reduzida, portanto, há o risco de queimaduras que podem não serem percebidas a tempo. O

diagnóstico da neuropatia pode ser feito por exames específicos e muito simples nos pés, no entanto a quantidade de estudos sobre a neuropatia diabética são muitos escassos, fato que leva especialistas a buscarem cada vez mais a respeito de determinado assunto com vistas a melhorar a qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com tal doença (ROMERO, 2018; SBD, 2016).

Quadro 01 - Critérios diagnósticos da Neuropatia Diabética

CRITÉRIOS	AValiação
Presença de sintomas de neuropatia	Queimor, dormência, formigamento, fadiga e câimbra (relacionar horário do dia e atividade física).
Teste de sensibilidade quantitativo	Limiar de detecção vibratória e limiar de detecção do frio e calor
Avaliação da função autonômica	Intervalo RR (deflexão do complexo QRS) e sua variação com respiração profunda e manobra valsalva. Teste de controle de pressão sanguínea. Teste de controle sudomotor.
Exame Eletrodiagnóstico	Estudo da condução do nervo.

Fonte: Autoria própria, 2020.

A neuropatia diabética se desenvolve em cerca de metade dos pacientes com DM ao longo da progressão do agravo. Sua prevalência ainda é incerta, diretamente influenciada pelo critério diagnóstico utilizado, variando de 13% a 47%, em estudos populacionais e em pacientes ambulatoriais e de 19% a 50%, em pacientes hospitalizados (SBD, 2019; SACCO, 2007). Serão considerados como fatores de risco a hiperglicemia e insulinemia, idade e duração do diabetes, álcool, tabagismo e albuminúria, além presença de condições sócio-econômicas desfavoráveis há maior frequência de neuropatia (ROMERO, 2018).

Portanto, a neuropatia diabética, importante preditor de morbimortalidade em todo mundo, apesar de sua prevalência, geralmente é subdiagnosticada, e continua requerendo atenção da comunidade científica (ROMERO, 2018; VIANA, 2012). Sua importância decorre não só da capacidade que apresenta para predizer risco de morte e amputações em pacientes sob essa condição, como também por refletir a exposição a outros fatores de risco como condições sócio-econômicas desfavoráveis e má nutrição, entre outras. Nesta perspectiva, justificam-se os esforços voltados para a identificação de outros possíveis fatores de risco para a ocorrência das referidas condições.

2.4 Relação entre Periodontite e Complicações Microvasculares do Diabetes Mellitus

A partir dos anos 90 foram apontadas evidências de associações entre alterações periodontais e agravos de interesse da Saúde Coletiva, tais como complicações na gestação (OFFENBACHER *et al.*, 1998), baixo peso ao nascer (CRUZ *et al.*, 2005; LOURO *et al.*, 2001), pneumonia nosocomial (LANSFORD *et al.*, 2007; GOMES-FILHO *et al.*, 2009; OLIVEIRA, 2011) osteoporose (PASSOS *et al.*, 2013), síndrome metabólica (DAUDT *et al.*, 2018; CAMPOS, COSTA e COTA, 2020), bem como, do DM e suas complicações (KIM e AMAR, 2006; LOE, 1993; NASCIMENTO *et al.*, 2018).

O DM está relacionado a várias alterações que podem predispor à periodontite, destacando-se as alterações bioquímicas, como a hiperglicemia intracelular que produz desordem nas vias de poliol, alterações na saliva e doenças imunológicas (como diminuição da função neutrófila e produção de citocinas e mediadores inflamatórios), que aumentam a possibilidade de doença periodontal e danos nos tecidos, comprometendo a produção do colágeno, aumentando a permeabilidade vascular e membrana basal capilar espessada. Algumas doenças bucais comuns não podem ser curadas e suas sequelas podem afetar a saúde geral do indivíduo ou do grupo. A doença periodontal e a periodontite são muito comuns e, além de certos aspectos do corpo, afetam a qualidade de vida das pessoas, como a função mastigatória, a aparência e até as relações interpessoais, sendo que, alguns estudos apontam que o tratamento periodontal faz reduzir o número de mediadores inflamatórios relacionados à disfunção doenças do sistema endotelial vascular e sistema cardiovascular, características comuns dos indivíduos acometidos pelo DM (TONETTI, 2007 e PÉREZ *et al.*, 2011).

Trial Therapy, o maior ensaio clínico envolvendo a DM e a DP identificou que pacientes com DM descontrolada exibem sintomas mais graves da periodontite e mais perda dentária do que indivíduos com a doença compensada. O Workshop Internacional de Periodontologia reuniu a Federação Europeia de Periodontologia (EFP) e a Academia Americana de Periodontologia (AAP) revisaram as evidências que associam a periodontite a várias doenças sistêmicas incluindo o DM. Portanto, existe uma relação bidirecional entre as duas doenças, que é maior dimensionada com inflamação aumentada decorrente de cada condição das duas enfermidades (KOCHER *et al.*, 2019; PRESHAW e BISSET, 2019; SBD, 2019).

O controle e tratamento do DM parecem ainda continuar inadequados, mesmo com todos avanços tecnológicos nas últimas décadas que contribuem com a identificação de seus fatores de risco e do diagnóstico precoce de seus agravos, a disponibilidade de medicamentos

facilitada e das ações educativas, no intuito de mudanças no estilo de vida. Muitos estudos acreditam que a associação do DM e da periodontite pode estar envolvida na resposta inflamatória através de uma resposta biológica produzida pelos pacientes com infecção periodontal. Assim como a disseminação de células pró-inflamatórias, as bactérias orais e suas toxinas também são disseminadas pela corrente sanguínea, causando inflamação sistêmica crônica. Isso pode afetar a exacerbação das células hepáticas e da proteína C reativa. Portanto, há uma ligação entre todas as doenças no sangue de pacientes infectados, resistência à insulina, hiperinsulinemia compensatória, certas manifestações da síndrome metabólica e uma relação direta com DCV (KOCHER *et al.*, 2019; PRESHAW e BISSET, 2019; SBD, 2019).

Ambas as doenças, DM e periodontite, causam não somente alterações metabólicas no corpo, como na saúde bucal do paciente. Estas, são responsáveis ainda por causar problemas de ordem mental, comportamental e emocionais. O DM está ligado ao aumento do risco de estresse e alterações na qualidade de vida do indivíduo, bem como a periodontite que traz alterações de funções na mastigação (mobilidade dentária, inflamação gengival e / ou sangramento). Portanto, não cabe apenas pensar no diagnóstico e tratamento das duas enfermidades, mas sim realizar a avaliação de informações suplementares sobre status psicossocial e qualidade de vida de todos, permitindo a cada paciente receber a terapia conforme a sua necessidade (ASLUND *et al.*, 2008; FARDAL, 2014; FRISMAN, 2009; GOLDBACHER, 2007; NEUMANN, 2009).

É possível que a periodontite, por ser uma inflamação crônica, tenha sua carga de contribuição neste processo, já que existe plausibilidade biológica para esta associação. Além da possível inter-relação biológica entre DM e periodontite, vale ressaltar que ambas enfermidades também têm como fator de risco em comum o estilo de vida (dieta, hábito de fumar, prática de atividade física) e as características sócio demográficas e econômicas do indivíduo, que podem condicionar a exposição a condições que podem influenciar no seu estado de saúde, afetar o estilo de vida e as opções que tomam, interferindo inclusive no acesso aos serviços de saúde. No entanto, apesar das evidências existentes, as pesquisas já realizadas sobre esta associação ainda são controversas e escassas (KIM e AMAR, 2006; LOE, 1993; NASCIMENTO *et al.*, 2018).

Uma recente revisão sistemática trouxe evidências de quatorze estudos observacionais e ensaios que demonstraram a associação entre periodontite e o aumento do risco de complicações diabéticas, incluindo microvasculares, macrovasculares e morte. Apesar da associação observada entre complicações do DM e sendo a periodontite multifatorial, a hiperglicemia foi provavelmente o principal mecanismo para os desfechos desfavoráveis. Os estudos gerais in-

cluídos na revisão sistemática supracitada forneceram evidências de maiores riscos de complicações do DM em pacientes com periodontite em comparação com pacientes com diabetes que não apresentavam doença periodontal (NGUYEN, 2020).

A periodontite foi declarada a sexta complicação do diabetes em 1993 e pode contribuir para o controle inadequado da glicose. Portanto, periodontite e DM afetam mutuamente e adversamente (LOE, 1993; BORGNAKKE, 2015), justificando a importância de se pesquisar sobre esta associação. Várias complicações orais são vistas entre os diabéticos, e a periodontite pode atuar como fator de risco para DM e suas várias complicações. A associação de marcadores orais no DM e complicações microvasculares sugere que existe uma associação significativa entre os dois (BORGNAKKE et al.,2015; MENCHADA-DIAZ et al., 2012; SADZEVICIENE et al., 2005; BAJAJ et al., 2012; ABRAO et al., 2010; SHULTIS et al.,2007). Uma análise mais detalhada dos fatores causadores de complicações do DM também permitirá uma compreensão mais profunda dos mecanismos etiopatogênicos que causam a patologia inflamatória dos tecidos periodontais.

2.4.1 Relação entre Periodontite e Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética é uma complicação microvascular da hiperglicemia prolongada. Parece haver uma semelhança na patogênese da Retinopatia Diabética e DP. A periodontite é considerada como um fator de risco para o acometimento da parte visual do paciente diabético, tendo em vista que, uma vez diagnosticado com DM, a parte oral também é afetada devido à incapacidade do organismo em realizar o controle metabólico. Dado o surgimento da periodontite, a manutenção dos níveis glicêmicos fica ainda mais complicada, o que posteriormente acarreta o desenvolvimento da retinopatia, tornando-se um ciclo vicioso, já que esta futuramente causa a cegueira e possível incapacitação temporária do paciente, até que o mesmo se readapte a sua nova realidade, o que por período, causa aos mesmos um dano biopsicossocial (VEENA et al, 2018; SONG et al, 2017).

A existência de hiperglicemia prolongada comum no DM produz uma série de eventos que afetam o fluxo sanguíneo da retina, especialmente porque pequenos vasos sanguíneos são danificados com o aumento glicêmico no organismo. O fator desencadeante da retinopatia está relacionado a hipóxia tecidual associada à perda de autorregulação dos vasos retinianos (VEENA et al, 2018; SONG et al, 2017; WIDÉN et al, 2020).

O DM está relacionado a várias alterações que podem predispor à periodontite, destacando-se as alterações bioquímicas, como a hiperglicemia intracelular que produz desordem

nas vias de poliol, alterações na saliva e doenças imunológicas (como diminuição da função neutrófila e produção de citocinas e mediadores inflamatórios), que aumentam a possibilidade de doença periodontal e danos nos tecidos, comprometendo a produção do colágeno, aumentando a permeabilidade vascular e membrana basal capilar espessada (PÉREZ *et al.*, 2011). Revisão sistemática sobre a associação da DP com o DM e suas complicações, apontou que a maioria dos estudos relataram uma relação positiva entre estas condições, riscos mais altos para retinopatia diabética (OR: 2.8 - 8.7) foram reportados para indivíduos diabéticos com periodontite em comparação com indivíduos diabéticos sem periodontite (Nguyen, 2020).

Abaixo, é apresentado o Quadro 02 com estudos que buscaram a associação entre a Periodontite e a Retinopatia Diabética. A busca foi realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Foram incluídos artigos publicados relacionados à temática. No entanto, as abordagens metodológicas e critérios diagnósticos utilizados nos estudos do Quadro 02 não foram uniformes, o que podem ter sido responsáveis pelos resultados conflitantes entre alguns estudos que não foi possível estabelecer uma relação de causa e efeito.

Quadro 02 - Estudos de associação entre Periodontite e Retinopatia Diabética

Autor(es)/ Ano/ Revista/ Local	Tipo de Es- tudo/ Amostra/ Lo- cal	Diagnóstico da Complicação - Retinopatia dia- bética (RD)	Diagnóstico de Periodontite/ Exame clínico bucal	Variáveis mo- dificadoras e confundidoras	Medidas de associação/ Resultados
Amiri et al.; 2014 North American Journal of Medical Sciences Irã	Transversal 286 Clínica Odon- tológica	Exame do fundo do olho documen- tado por angiogra- fia com fluoresce- ína.	IPC (Índice Periodontal Comunitário)	Idade e sexo	A gravidade da DP foi correlacionada com a gravidade da RD ($P < 0,011$), e o risco de retinopatia proliferativa na presença de DP ($OR = 2,80$, $P < 0,029$). Pacientes DM com RD tiveram maior IPC ($P < 0,001$) e DP mais grave ($P < 0,001$) do que os sem RD. Gravidade da RD e duração do DM ($P < 0,001$).
Bajaj et al.; 2012 Indian Journal of End. and Met. Índia	Caso controle 100 Não informado	Histórico médico e exames labora- toriais	Hemocultura de manifestações orais.	Não informado	Valor de P para retinopatia foi de 0,0241. Glicemia em jejum e pós prandial foram aumentados em comparação aos controles ($P = 0,0031$) e ($P = 0,0003$) entre DM com e sem manifestações.
Sadzeviciene et al. 2005;Stomatologija Lituânia	Transversal 126 Trat.Hospitalar	Não descrito.	IPC (Índice Periodontal Comunitário)	Sexo, tempo de DM	Associação de complicações microvasculares do DM com periodontite $P < 0,01$. Retinopatia em pacientes com IPC $2,8 \pm 0,1$, enquanto pacientes IPC de $1,8 \pm 0,3$ não apresentavam retinopatia.
Song et al. 2016 Endocrine Coreia do Sul	Transversal 1.138 Inquérito em Saúde	Fotografia de fundo não midriá- tica e microaneu- rismas	IPC (Índice Periodontal Comunitário)	Idade, sexo e duração do dia- betes mellitus.	Os OR [IC de 95%] de prevalência de RD foram 1,193 [0,757–1,881]. Análise de subgrupo após ajustes mostraram as razões de prevalência 2,206 [1,114–4,366] e 0,588 [0,326–1,061] entre os participantes com IMC $< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ e IMC $37 \geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$.
Veena; Natesh; Pa- til; 2018 Medical Sciences Índia	Transversal 200 Trat.Hospitalar	Exame ocular e investigações he- matológicas	Parâmetros peri- odontais.	HbA1c, creati- nina sérica e gravidade da pe- riodontite	Correlação entre a gravidade da RD e a gravidade da periodontite - ($p < 0,001$). Correlação entre a gravidade da DP e os níveis de HbA1c e creatinina sérica, com diferença entre os grupos ($p < 0,001$). Duração do DM e retinopatia ($P < 0,001$).
Widén et al. 2020 Journal of Perio- dontology Suécia	Coorte 85 Tratamento Hospitalar	Registros fotográ- ficos em midríase farmacológica	Parâmetros peri- odontais.	Idade, duração DM, gengivite, periodontite, sexo e GAD sé- rico e número de dentes restantes.	Periodontite em 21,2% e retinopatia em 64,7%, GAD ($\geq 35 \text{ U/ml}$) em 54,1% e HbA1c sérica $> 48 \text{ mmol/mol}$ em 94,3% dos indivíduos. O OR não ajustado para DP e de retinopatia foi 7,3 (IC 95% 1,6, 4,4, $p < 0,01$). Análises multivariadas para diferenciar RD - idade, duração do DM, gengivite, periodontite em $p < 0,001$, sexo e GAD sérico em $p < 0,01$, e pelo número de dentes restantes em $p < 0,05$.

Fonte: A autoria própria, 2020.

Amiri *et al.* (2014) realizaram um estudo para avaliar a frequência da doença periodontal em pacientes com DM2 e como essa se relaciona com a presença de retinopatia diabética. Os pesquisadores fizeram uma comparação dos parâmetros periodontais (IP e IPC), gravidade da doença periodontal medida em quartis de profundidade de sondagem e perda de inserção clínica em um grupo de 84 pacientes diabéticos com retinopatia versus um grupo de 129 pacientes diabéticos sem retinopatia. Além disso, 73 indivíduos pareados por idade e sexo foram selecionados para servir como grupo de controle. Assim, os autores fizeram uma análise para avaliar as relações entre doença periodontal e retinopatia diabética.

Conforme os resultados, em relação ao índice de placa não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, portanto, a higiene bucal foi semelhante nos dois grupos. Porém, pacientes diabéticos com retinopatia tiveram maior IPC e doença periodontal mais grave do que os com nenhuma retinopatia. Além disso, os resultados indicaram uma relação entre DM2 e a doença periodontal. Em conclusão, os pesquisadores afirmam que pacientes com retinopatia diabética parecem apresentar maior susceptibilidade à doença periodontal (AMIRI *et al.*, 2014).

No estudo de Song *et al.* (2016) os autores tiveram o intuito de avaliar a relação entre a periodontite e a prevalência de retinopatia diabética em uma grande amostra da população coreana. Ainda no estudo, foi feita uma análise de subgrupo usando índice de massa corporal (IMC) $<25 \text{ kg/m}^2$ como o critério para avaliar o efeito da obesidade nesta relação. O estudo foi baseado em dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* da população coreana, realizado entre 2008 e 2010. Foram avaliadas a presença de periodontite e a presença de retinopatia categorizada pelo IMC (<25 e $\geq 25 \text{ kg/m}^2$). Foram realizadas análises de regressão logística múltipla para avaliar as associações entre periodontite e retinopatia diabética após ajuste com variáveis, incluindo idade, sexo, tabagismo, bebida, exercícios, hipertensão, síndrome metabólica, HbA1c e duração do DM.

Os resultados do estudo de Song *et al.* (2016) identificaram que houve aumento estatisticamente significativo na prevalência de periodontite em indivíduos que apresentavam retinopatia diabética proliferativa. Em conclusão, os autores afirmam que a retinopatia diabética foi associada positivamente com a presença de periodontite em adultos diabéticos coreanos não obesos. Esses achados sugerem que, quando um periodontista encontra a presença de periodontite em pacientes diabéticos não obesos, é oportuna a recomendação de uma avaliação oftálmica do paciente.

Em outro estudo, realizado por Veena, Natesh e Patil (2018), os autores tiveram por objetivo investigar a associação entre retinopatia diabética e doença periodontal, e também correlacionar a gravidade de uma em relação a outra, além de investigar a associação entre HbA1c, creatinina sérica e variáveis periodontais. Para isso, o estado periodontal de 200 pacientes diabéticos adultos na faixa etária entre 30 e 65 anos com gravidade variável de retinopatia foi avaliado. A avaliação da gravidade da periodontite foi medida por meio do registro de parâmetros clínicos.

De acordo com os resultados do estudo, foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a duração média do DM e a gravidade da retinopatia e da periodontite. A gravidade da periodontite foi diretamente proporcional à gravidade da retinopatia. Também houve uma associação significativa entre os níveis de HbA1c e creatinina sérica e gravidade da retinopatia e da periodontite. Sendo assim, os autores concluíram que pode haver uma relação plausível entre a retinopatia e a periodontite, mas que estudos prospectivos em uma população maior com acompanhamentos mais longos são necessários para verificar se a doença periodontal e sua gravidade afetam diretamente a progressão e a gravidade da retinopatia diabética (VEENA; NATESH; PATIL, 2018).

No estudo de Sadzeviciene *et al.* (2005), os achados obtidos mostraram que complicações microvasculares foram diagnosticadas com maior frequência na presença de patologia inflamatória mais grave dos tecidos periodontais. No caso da retinopatia, esta foi diagnosticada em pacientes com IPC $2,8 \pm 0,1$, enquanto os pacientes com IPC $1,8 \pm 0,3$ não tinham retinopatia.

Widén *et al.* (2020) também realizaram um estudo sobre a associação da retinopatia diabética com a periodontite, tendo como objetivo avaliar as condições periodontais, retinopatia e títulos de anticorpos descarboxilase do ácido glutâmico (Anti GAD) em relação à retinopatia em indivíduos com diabetes tipo 1 (DM1). Para isso, os pesquisadores avaliaram 85 indivíduos adultos com diagnóstico de DM1, que foram monitorados por cerca de 5 anos, tendo sido recrutados em uma clínica de endocrinologia. Foram analisadas amostras de sangue venoso periférico para verificar os níveis séricos de HbA1c e títulos de ácido glutâmico sérico (GAD). As condições médicas e periodontais foram examinadas e os dados avaliados.

Os resultados do estudo revelaram que havia gengivite em 68,2%, periodontite em 21,2% e retinopatia em 64,7%, GAD (≥ 35 U/mL) em 54,1% e HbA1c sérica > 48 mmol/mol em 94,3% dos indivíduos. As análises multivariadas identificaram os seguintes fatores dependentes para diferenciar a retinopatia: idade, duração do DM1, gengivite, periodontite em valor de $P < 0,001$, sexo e GAD sérico em valor de $P < 0,01$, e pelo número de dentes restantes em

valor de $P < 0,05$. Em conclusão, os pesquisadores dizem que a retinopatia como complicação do DM1 está relacionada com a duração do DM, à idade do indivíduo e ao aumento da gravidade da periodontite. Sendo assim, nesses casos, estudos de intervenção periodontal são necessários (WIDÉN *et al.*, 2020).

E, em estudo com informações autorreferidas, Horikawa *et al.* (2020) relatam que houve recentemente uma pesquisa por meio de questionário sobre a prevalência de retinopatia diabética no Japão, e estes autores realizaram uma análise de subgrupo para avaliar a associação da doença periodontal com a retinopatia diabética em indivíduos com DM e pré-diabetes, por meio de uma análise de regressão logística multivariada. O estudo inicial trouxe uma amostra de 27.016 indivíduos que completaram a pesquisa, em 217 farmácias comunitárias, onde 5.572 tinham DM ou pré-diabetes, entre os quais 522 e 1.421 tinham retinopatia ou doença periodontal, respectivamente.

Entre os fatores avaliados, identificou-se que a duração da terapia ≥ 10 anos, presença de doença periodontal e $HbA1c \geq 7,0\%$ foram significativamente associados à ocorrência de retinopatia. Da mesma forma, a retinopatia e duração da terapia ≥ 10 anos foram significativamente associados com a ocorrência de doença periodontal. Segundo os autores, a prevalência de retinopatia foi muito maior em indivíduos diabéticos com doença periodontal do que naqueles sem ela. Notavelmente, a diferença de prevalência de retinopatia entre indivíduos com e sem doença periodontal foi estatisticamente significativa mesmo com $HbA1c$ 6,0 a 6,9%. Dessa forma, os pesquisadores concluíram que mesmo quando a $HbA1c$ é de 6,0 a 6,9%, a prevalência de retinopatia em indivíduos diabéticos com doença periodontal é maior do que naqueles sem ela. Assim, esses achados indicam que o nível alvo de $HbA1c$ para pacientes com DM com doença periodontal pode ser definido mais baixo do que para aqueles sem ela, e que visitas regulares ao dentista devem ser prescritas para o tratamento da doença periodontal e a prevenção da retinopatia diabética (HORIKAWA *et al.*, 2020).

Diante de todo o exposto e a despeito de a literatura vir apontando a periodontite como um fator associado à retinopatia diabética, o conhecimento atual ainda é insuficiente para conclusões consistentes. Esse fato demonstra a necessidade de estudos adicionais que superem as fragilidades encontradas na comunidade científica e que por consequência tragam maiores esclarecimentos sobre a associação destas doenças que são problemas de saúde pública ainda a serem superados.

2.4.2 Relação entre Periodontite e Nefropatia Diabética

O desenvolvimento da nefropatia diabética é definitivamente afetado pelo controle da glicemia, no entanto, alguns pacientes com metabolismo bem controlado também desenvolvem nefropatia. Por outro lado, apesar do controle inadequado de glicemia, outros pacientes ainda podem manter função renal normal sem proteinúria, essas observações indicam que em pacientes com DM, a hiperglicemia é um fator necessário, mas insuficiente, para causar danos nos rins. As principais alterações patológicas que ocorrem nos rins de indivíduos diabéticos estão localizadas nos glomérulos (PERES, 2007).

A fisiopatologia da nefropatia diabética não é totalmente compreendida. Ele ainda não forneceu um método de tratamento e controle ideal para pacientes com DM1 e nefropatia diabética. Levando em consideração os fatores genéticos, ainda são necessárias mais pesquisas sobre a base molecular da doença, outros mediadores da lesão renal e métodos de tratamento (PERES, 2007). A identificação de fatores de risco não genéticos pode, portanto, ser modificada e medidas para evitar nefropatia podem ser implementadas. A prevenção primária da nefropatia diabética representa a prevenção da doença (MURUSSI, 2008; SBD, 2019). A definição de prevenção secundária está ligada a evitar a passagem da fase de microalbuminúria para a fase de macroalbuminúria, já prevenção terciária estabelece medidas de intervenção para abrandar o processo de nefropatia diabética da fase de macroalbuminúria para a fase de TFG e aceleração da instalação de uremia (OLIVEIRA, CAMPOS, ALVES, 2009; SBD, 2019).

Um fator de risco que vem sendo discutido na literatura é a periodontite. Estudos vem apontando que a periodontite e o DM afetam mutuamente e adversamente (SCHÜTZ et al, 2020). Levando-se em consideração que a microbiota periodontal em pacientes com DM é quase igual a de pacientes não diabéticos. Outros fatores, como hiperglicemia e resposta imune anormal do hospedeiro a infecções orais, parecem ser responsáveis pela alta incidência de complicações do diabetes, explicando também através disso o desenvolvimento intensificado de nefropatias associado a isso (DESCHAMPS-LENHARDT et al., 2019; MENDANHA *et al.*, 2016; JOST *et al.*, 2010). Abaixo, é apresentado o Quadro 03, referente aos estudos que buscaram a associação entre a periodontite e a nefropatia diabética. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS. Foram incluídos artigos publicados em qualquer período e que tiveram texto na íntegra em qualquer idioma.

Quadro 03 - Estudos de associação entre Periodontite e Nefropatia Diabética

Autor(es)/ Ano/ Revista/ Local	Tipo de Estudo/ Amostra/ Local	Diagnóstico da Complicação - Nefropatia dia- bética (ND)	Diagnóstico de Periodontite/ Exame clínico bucal	Variáveis mo- dificadoras e confundidoras	Medidas de associação/ Resultados
Bajaj et al.; 2012 Indian Journal of Endocrinology and Metabolism Índia	Caso controle 100 Não informado	Histórico médico e exames labora- toriais	Hemocultura de manifestações orais.	Não informado	Valor de <i>P</i> para nefropatia foi 0,68. Glicemia em jejum e pós prandial foram aumentados em comparação aos controles (<i>P</i> = 0,0031) e (<i>P</i> = 0,0003) entre DM com e sem manifestações.
Lertpimonchai et al. 2019 Journal of Clinical Periodontology Tailândia	Coorte 2.635 Exames de Sa- úde Ocupacio- nal	Definido por eGFR de menos de 60 ml / min / 1,73 m ² , medido em 2008 e 2013. eTFG foi calculado pela equação CKD Epidemio- logy Collabora- tion	Profundidade de sondagem periodontal e recessão gingival para calcular nível de inserção clínica (Page & Eke, 2007	Idade, sexo, renda, educação, estado civil, exercícios, taba- gismo, álcool, obesi- dade, HT, história familiar DLP,DM e periodontite.	Diagramas causais: (ORs) para efeitos mediados (<i>Periodontite</i> → <i>DM</i> → <i>DRC</i>) e efeitos diretos (<i>Periodontite</i> → <i>DRC</i>) de 1,007 (IC 95%: 1,004, 1,013) e 1,010 (IC95%: 1,005, 1,015). Locais proximais com periodontite grave aumentou a razão de chances ajustada de <i>DRC</i> 1,010 (IC 95%: 1,005, 1,015) e 1,007 (IC 95%: 1,004, 1,013), por efeito direto e indireto através do DM, respectivamente.
Sadzeviciene et al. 2005; Stomatologija Lituânia	Transversal 126 Trat.Hospitalar	Não descrito.	IPC (Índice Periodontal Comunitário)	Sexo, tempo de DM	Nefropatia era diagnosticado em pacientes cujo IPC foi de 3,0 ± 0,1, e não foi encontrado em pacientes com índice IPC 2,1 ± 0,2.
Shultis et al. 2007 Diabetes Care Estados Unidos	Coorte 529 Consulta Ambulatorial	TFG estimada por creatinina sérica. O corte de 60 ml / min por 1,73 m ² GFR -	Perda óssea alveolar por radiografia panorâmica	Idade, sexo, duração do diabetes, IMC e tabagismo	Incidências de Doença Renal em Estágio Terminal em indivíduos periodontite moderada ou grave ou edêntulos foram 2,3, 3,5 e 4,9 vezes maiores, em comparação com nenhuma ou periodontite leve (<i>P</i> = 0,02). RR periodontite grave 2,0 (IC95% 1,2 – 3,8); RR moderada 1,7 (0,95 – 3,0). Duração do DM (<i>P</i> 0,0001). Ajustes de idade (<i>P</i> 0,0001) e sexo (<i>P</i> 0,003).

Autor(es)/ Ano/ Revista/ Local	Tipo de Estudo/ Amostra/ Local	Diagnóstico da Complicação - Nefropatia diabética (ND)	Diagnóstico de Periodontite/ Exame clínico bucal	Variáveis modificadoras e confundidoras	Medidas de associação/ Resultados
Swapna; Koppolu; Prince; 2017 Saudi Journal of K. Diseases and Transplantation Índia	Transversal 194 Consulta Ambulatorial	TFG estimada por creatinina sérica	IPC (Índice Periodontal Comunitário)	Não identificado	Houve um aumento da profundidade da bolsa periodontal entre os pacientes diabéticos com IRC, em comparação com os não diabéticos - IPC mostrando P <0,05.
Teratani et al. 2012 Clinical Oral Investigations Japão	Transversal 98 Consulta Ambulatorial	Pacientes em tratamento dialítico	IPC (Índice Periodontal Comunitário)	Hábito de fumar, IMC, idade.	A porcentagem média da profundidade de sondagem periodontal - PPD (de mais de 4 mm) foi de 3,4 (9,4)%, sendo que no grupo GNC foi menor do que no controle [PPD, 9,9 (16,9)%] (p <0,05). A porcentagem média de sangramento à sondagem foi [8,2 (15,9)% e 8,2 (9,3)%, respectivamente] e significativamente maior do que no grupo controle (p <0,05).
Yoshioka et al. 2020 Journal of Diabetes Research Japão	Transversal 66 Consulta Ambulatorial	Parâmetros médicos	IPC (Índice Periodontal Comunitário)	Idade e síndrome metabólica	Correlação entre o IPC e creatinina sérica e IPC e eTFG (coeficiente de Spearman, r = 0: 459, p <0:01, r = -0: 460, p <0:01). eGFR média no grupo IPC 0 foi maior que o grupo IPC 1/2 (82,6 vs. 70,7, teste t de Student, p <0:01). Regressão logística usando e TFG como variável dependente e idade, pontuação de IPC, índice de massa corporal, HbA1c e gordura neutra como variáveis independentes sugeriram que eTFG baixa (<60) poderia ser atribuída à pontuação de IPC (OR = 3: 169, 95% IC: 1,031-9,742, p = 0: 044).

Fonte: Autoria própria, 2020.

Em um estudo longitudinal prospectivo com 628 indivíduos com idades ≥ 35 anos, Saremi *et al.* (2005) examinaram o efeito da doença periodontal na mortalidade geral em índios Pima (da Comunidade Indígena de Gila River do Arizona, Estados Unidos) com DM2. A anormalidade periodontal foi classificada em nenhuma ou leve, moderada e grave, com base em radiografias panorâmicas e exames clínicos odontológicos. Foi feito um acompanhamento médio de 11 anos (variação 0,3-16), onde 204 indivíduos morreram. A doença periodontal previu mortes por doença isquêmica do coração (DIC) e nefropatia diabética. As taxas de mortalidade por outras causas não foram associadas à doença periodontal.

Após ajuste para idade, sexo, duração do DM, HbA1c, macroalbuminúria, IMC, concentração de colesterol sérico, hipertensão, anormalidades eletrocardiográficas e tabagismo atual em um modelo de risco proporcional, verificou-se que indivíduos com doença periodontal grave tiveram 3,2 vezes o risco de mortalidade cardiorenal (DIC e nefropatia diabética combinadas) em comparação com o grupo de referência (nenhuma ou leve doença periodontal e doença periodontal moderada combinadas). Em conclusão, os autores alegam que a doença periodontal é um forte preditor de mortalidade por DIC e nefropatia diabética em indivíduos com DM2, e que o efeito da doença periodontal se soma aos efeitos dos fatores de risco tradicionais para essas doenças (SAREMI *et al.*, 2005).

No estudo de Shultis *et al.* (2007), o objetivo foi investigar o efeito da periodontite no desenvolvimento de nefropatia aberta, definida como macroalbuminúria, e doença renal em estágio terminal em DM2. Foram avaliados 529 indivíduos com idade ≥ 25 anos com DM2, um ou mais exames periodontais, taxa de filtração glomerular estimada em ≥ 60 ml/min/1,73 m² e sem macroalbuminúria (relação albumina/creatinina urinária ≥ 300 mg/g). A periodontite foi classificada como nenhuma/leve, moderada, grave ou edêntula usando o número de dentes e o escore do osso alveolar. Os indivíduos foram acompanhados até o desenvolvimento de macroalbuminúria ou doença renal em estágio terminal, definida como o início da terapia de substituição renal ou morte atribuída à nefropatia diabética.

Entre os 529 indivíduos, 107 (20%) tinham nenhuma/leve periodontite, 200 (38%) tinham periodontite moderada, 117 (22%) tinham periodontite grave e 105 (20%) eram edêntulos no início do estudo. Durante o acompanhamento de até 22 anos, 193 indivíduos desenvolveram macroalbuminúria e 68 desenvolveram doença renal em estágio terminal. A incidência ajustada por idade, sexo, macroalbuminúria e doença renal em estágio terminal aumentou com a gravidade da periodontite. Após ajuste para idade, sexo, duração do diabetes, IMC e tabagismo em um modelo de risco proporcional, as incidências de macroalbuminúria foram 2,0, 2,1 e 2,6 vezes mais altas em indivíduos com periodontite moderada, grave ou edêntulos, respectivamente,

comparados com aqueles com nenhuma/leve periodontite. Incidências de doença renal em estágio terminal em indivíduos com periodontite moderada ou grave ou naqueles que eram edêntulos foram respectivamente 2,3, 3,5 e 4,9 vezes maiores, respectivamente, em comparação com aqueles com periodontite nenhuma/leve. Em conclusão, os autores afirmam que a periodontite prediz o desenvolvimento de nefropatia evidente e doença renal em estágio terminal em indivíduos com DM2. Porém, ainda não foi determinado se o tratamento da periodontite é capaz de reduzir o risco de doença renal diabética (SHULTIS *et al.*, 2007).

Com o objetivo de esclarecer diferenças no estado de saúde bucal entre pacientes que necessitaram de hemodiálise devido à nefropatia diabética e aqueles com glomerulonefrite crônica, Teratani *et al.* (2012) avaliaram 98 pacientes com 50 a 70 anos de idade, sendo 29 no grupo com nefropatia e 69, e estes foram comparados com 106 sujeitos controle (grupo controle) não submetidos à hemodiálise. Os autores comprovaram que os pacientes submetidos a hemodiálise para nefropatia apresentaram menos dentes e pior saúde periodontal em comparação com aqueles para glomerulonefrite crônica e com os indivíduos controle. Além disso, a saúde dentária e periodontal dos pacientes submetidos à hemodiálise para glomerulonefrite crônica era comparável à dos controles.

O estudo identificou que o número médio de dentes presentes nos grupos nefropatia diabética e glomerulonefrite crônica foi de 17,9 (DP, 9,8) e 24,1 (DP, 6,8), respectivamente, sendo que no grupo nefropatia foi significativamente menor do que aqueles no grupo controle [o último foi de 25,3 (DP, 5,8) dentes] (teste Tukey HSD, $p < 0,05$). A porcentagem média da profundidade de sondagem periodontal - PPD (de mais de 4 mm) nos grupos neuropatia foi de 5,9 (8,8)%. A porcentagem média de sangramento à sondagem no grupo neuropatia [13,3 (22,2)] foi maior do que nos grupos GNC e controle [8,2 (15,9)% e 8,2 (9,3)%, respectivamente] e significativamente maior do que no grupo controle ($p < 0,05$) (TERATANI *et al.*, 2012).

Os pesquisadores Swapna, Koppolu e Prince (2017) realizaram um estudo para avaliar as manifestações orais subjetivas e objetivas e o pH salivar em 194 pacientes urêmicos diabéticos e não diabéticos em uma clínica de nefrologia. O pH salivar total não estimulado pré-dialítico foi registrado usando tiras de medição de pH. As descobertas subjetivas e objetivas foram avaliadas e registradas. A avaliação da saúde bucal consistiu no índice de dentes cariados, perdidos e obturados e no índice periodontal comunitário. Entre os resultados observados estava um aumento da profundidade da bolsa periodontal entre os pacientes diabéticos com doença renal crônica, em comparação com os não diabéticos.

Em conclusão, os autores afirmam que os pacientes diabéticos em hemodiálise apresentavam alto risco de desenvolver doença periodontal e exibiam uma ameaça potencial de cárie e

perda dentária. Ainda conforme os autores, o diabetes com alto estado urêmico tem um potencial efeito adverso na saúde periodontal e a infecção periodontal, por sua vez, tem um efeito desfavorável no controle glicêmico, levando à incidência de outras complicações sistêmicas. Sendo assim, recomendam que esses pacientes recebam educação sobre a importância da saúde bucal na saúde sistêmica e sejam motivados a fazer exames odontológicos regulares durante o tratamento para doença renal (SWAPNA; KOPPOLU; PRINCE, 2017).

Em estudo de 2005, com relação às nefropatias em relação às mudanças no periodonto, a mesma foi diagnosticada em pacientes cujo índice comunitário foi $3,0 \pm 0,1$ e não foi encontrada em pacientes com índice $2,1 \pm 0,2$. Os autores concluíram que o aumento da duração do DM e a presença de complicações em outros órgãos causadas pela doença resultam em uma forma mais severa da patologia periodontal (SADZEVICIENE *et al.*, 2005).

Em outro estudo, Ruokonen *et al.* (2017) investigaram fatores relacionados à mortalidade de pacientes com IRC no intuito de identificar se a carga inflamatória da doença oral ou diferentes etiologias (nefropatia diabética vs. outras etiologias) da IRC poderiam estar associados à mortalidade. Foram avaliados 144 adultos em fase de pré-diálise. O exame clínico oral e radiológico foi realizado de 2000 a 2005. Os pacientes foram acompanhados até agosto de 2015 (tempo de seguimento completo: 157 meses). A causa da morte pôde ser verificada em 62 de 65 pacientes. Os dados clínicos de saúde foram combinados com registros de mortalidade obtidos do banco de dados de estatísticas nacionais da Finlândia. O número de dentes, o índice dentário total e o índice de carga inflamatória periodontal foram calculados para descrever o grau de inflamação oral.

Os resultados do estudo indicaram que houve uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência entre a nefropatia diabética (23,8%) e outros pacientes com IRC. Um modelo de regressão de Cox mostrou que menos dentes, idade mais elevada e DM foram fatores de risco independentes estatisticamente significativos para morte. Os autores concluíram que o risco de morte foi maior entre os pacientes com nefropatia diabética, e que os falecidos tinham menos dentes e mais infecções orais (RUOKONEN *et al.*, 2017).

Lertpimonchai *et al.* (2019) procuraram determinar as sequências e a magnitude da causalidade entre periodontite, DM e IRC por análise de mediação. Para realizar o estudo de coorte, dados de 10 anos foram recuperados do *Electric Generation Authority of Thailand Study* (estudo da Autoridade de Geração Elétrica da Tailândia - EGAT). Uma amostra de 2.635 indivíduos foi identificada sem IRC no início do estudo. O desfecho de interesse foi a incidência de IRC definida como TFG < 60 ml/min/1,73 m². A porcentagem de locais proximais com perda de inserção clínica ≥ 5 mm foi usada para representar a periodontite.

Os resultados do estudo indicaram que a incidência cumulativa de IRC foi de 10,3 casos por 100 pessoas durante o período de 10 anos. Para avaliar os resultados foram elaborados dois diagramas, onde no diagrama A cada porcentagem crescente de locais proximais com periodontite grave aumentou a razão de chances ajustada de IRC em 1,010 e 1,007, por efeito direto e indireto através do DM, respectivamente. O estudo demonstrou que DM aumentou duas vezes a chance de IRC, com 6,5% desse efeito mediado pela periodontite. Os autores concluíram que a periodontite teve efeito direto significativo, e efeito indireto por DM, na incidência de IRC (LERTPIMONCHAI *et al.*, 2019).

Segundo Yoshioka *et al.* (2020), no Japão, cerca de 40% dos casos de hemodiálise são de pacientes com nefropatia diabética. Sendo assim, os autores tiveram por objetivo esclarecer a associação entre o estado de saúde bucal e os índices relacionados à nefropatia diabética em homens japoneses de meia-idade. Foram avaliados 66 homens (faixa etária: 55 a 64 anos) com ≥ 20 dentes restantes e que receberam exames médicos e exames bucais. Foi observada uma correlação positiva entre o escore do IPC e a creatinina sérica e uma correlação negativa entre o escore do IPC e TFG. Esses resultados sugerem uma possível associação entre o estado periodontal e a função renal em homens japoneses de meia-idade. Os autores alertam para o fato de que a condição periodontal é controlada por profilaxia oral, e a doença periodontal e a doença renal crônica têm alguns fatores de risco comuns. Assim, o manejo periodontal pode contribuir para a prevenção da doença renal crônica grave em pacientes com DM.

No entanto, esta associação entre Periodontite e Nefropatia Diabética ainda é controversa. Estudo de caso-controle desenvolvido por Bajaj e colaboradores, não estabeleceu associação com esta complicação microvascular. Os valores de P para nefropatia foi de 0,68, que não denotando associação de marcadores orais no DM com esta complicação microvascular (BAJAJ, 2012).

2.4.3 Relação entre Periodontite e Neuropatia Diabética

Várias complicações orais são vistas entre os diabéticos. A associação de marcadores orais no DM e complicações microvasculares sugere que existe uma associação significativa entre os dois. A neuropatia diabética é a complicação mais comum do DM e compreende um conjunto de síndromes clínicas que afetam o sistema nervoso periférico sensitivo, motor e autonômico, de forma isolada ou difusa, nos segmentos proximal ou distal, de instalação aguda ou crônica, de caráter reversível ou irreversível com possibilidades de amputações. (BRASIL, 2013).

Ao compreender a patogênese da periodontite e do DM, estudos identificam que estas afetam mutuamente e adversamente. Borgnakke (2015) descreveu em uma revisão a discussão das manifestações orais em pacientes com neuropatia diabética. O estudo concluiu que a neuropatia ainda precisa ser explorada, embora pareça lógica que a diminuição dos níveis de glicose no sangue após tratamento clínico deve melhorar a neuropatia diabética fortemente associado à hiperglicemia.

Para tentar aprofundar esta discussão, será apresentado abaixo o Quadro 04, referente aos estudos que buscaram a associação entre a periodontite e a neuropatia diabética. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS.

Quadro 04 - Estudos de associação entre Periodontite e Neuropatia Diabética

Autor(es)/ Ano/ Revista/ Local	Tipo de Estudo/ Amostra/ Local	Diagnóstico da Complicação – Neuropatia diabética (ND)	Diagnóstico de Periodontite/ Exame clínico bucal	Variáveis modificadoras e confundidoras	Medidas de associação/ Resultados
Abrao; Chagas; Schmid 2010 Diabetes Research and Clinical Practice Porto Alegre / Brasil	Transversal 122 Consulta Ambulatorial	Teste de monofilamento para sensibilidade ao 10-g (Semmes Monofilamento de Weinstein) em quatro ou mais de dez locais.	IPC (Índice Periodontal Comunitário)	Sexo, idade, duração do diabetes, cuidados com a saúde bucal e nível de escolaridade	O risco de ulceração neuropática do pé no grupo DP moderada/grave OR 10,1 (IC de 95% 3,7-27,8). Ajuste para: <i>duração do DM</i> (OR 1,07 IC 95% 1,02-1,13), <i>idade</i> (OR 1,05 IC 95% 1,01-1,09), <i>menor nível de escolaridade</i> (OR 0,95 IC 95% 86-1,05), <i>atendimento odontológico insatisfatório</i> (OR 4,30 IC 95% 1,49-12,42).
Bajaj et al.; 2012 Indian Journal of Endocrinology and Metabolism Índia	Caso controle 100 Não informado	Histórico médico e exames laboratoriais	Hemocultura de manifestações orais.	Não informado	<i>P</i> para neuropatia e retinopatia foram 0,0156 e 0,0241. <i>P</i> para nefropatia foi 0,68. Glicemia em jejum e pós prandial foram aumentados em comparação aos controles (<i>P</i> = 0,0031) e (<i>P</i> = 0,0003) entre DM com e sem manifestações.
Menchaca-Díaz et al. 2012 Gaceta Médica de México México	Transversal 436 Consulta Ambulatorial	Teste de sensibilidade e reflexos do tendão associado ao teste de Monofilamento de Semmes-Weinstein	Parâmetros periodontais. Critérios - Centro de Controle de Doenças	Idade, tempo de DM, glicemia em jejum e estado periodontal	Periodontite grave (OR: 2,7; IC 95%: 1,5-4,8); A análise multivariável de regressão logística entre periodontite grave e edentulismo com neuropatia (OR ajustado: 1,7; IC 95%: 1,1-2,6).
Sadzeviciene et al. 2005; Stomatologija Lituânia	Transversal 126 Trat.Hospitalar	Não descrito.	IPC (Índice Periodontal Comunitário)	Sexo, tempo de DM	Associação de complicações microvasculares do DM com periodontite <i>P</i> <0,01. A neuropatia foi comum em IPC 2,9 ± 0,1, e ausente nos casos em IPC de 1,8 ± 0,2.

Fonte: Autoria própria, 2020.

No estudo de Sadzeviciene *et al.* (2005), os pesquisadores tiveram por objetivo analisar a patologia inflamatória dos tecidos periodontais em pacientes com DM e a relação dessa enfermidade com outras complicações causadas pelo diabetes. Foram avaliadas 126 pessoas com idades entre 16 a 53 anos (42 homens e 84 mulheres) com DM. A condição dos tecidos periodontais foi avaliada de acordo com o IPC da OMS. No estudo, a higiene oral foi avaliada por meio de um índice de higiene oral simplificado.

Os resultados indicaram que entre os 126 indivíduos com DM, a periodontite foi detectada em 96 pacientes (36 homens e 60 mulheres) (IPC 2-5). Foi identificada gengivite em 27 indivíduos (índice 1 do IPC). Apenas 2,4% dos pacientes estudados apresentavam tecidos periodontais saudáveis. Com relação às demais complicações (neuropatia e nefropatia e retinopatia), os achados obtidos mostraram que complicações microvasculares foram diagnosticadas com maior frequência na presença de patologia inflamatória mais grave dos tecidos periodontais (SADZEVICIENE *et al.*, 2005).

A neuropatia foi mais comum entre os pacientes cujo índice comunitário foi de $2,9 \pm 0,1$, enquanto a condição estava ausente nos casos em que o índice foi de $1,8 \pm 0,2$ (SADZEVICIENE *et al.*, 2005).

Segundo explicam Abrao, Chagas e Schmid (2010), a neuropatia diabética tem sido associada a secura oral, perda de dente e aumento do risco de ulceração nos pés, mas a associação entre problemas periodontais e a neuropatia diabética ainda não foi totalmente elucidada. Com base nessa premissa, os pesquisadores investigaram se o risco de ulceração neuropática do pé estaria associado à doença periodontal em pacientes com DM2. Para realizar o estudo, foram examinados 122 pacientes com DM2 para presença de periodontite, e os achados foram comparados com os resultados da presença de risco de ulceração neuropática do pé. A gravidade da periodontite foi classificada em nenhuma/leve, moderada/grave e edêntula.

Os resultados do estudo demonstraram que uma periodontite nenhuma/leve foi encontrado em 40,2% dos pacientes, moderada/grave em 32,0%, e 27,8% dos pacientes eram edêntulos. Risco de ulceração neuropática do pé foi detectado em 18,4% dos pacientes no grupo NM-PD, em 68,2% no grupo MS-PD e em 61,8% dos indivíduos totalmente edêntulos. A doença periodontal foi significativamente correlacionada com Risco de ulceração neuropática do pé foi detectado em 18,4% dos pacientes no grupo NM-PD, em 68,2% no grupo MS-PD. Após o ajuste para sexo, idade, duração do DM, cuidados com a saúde bucal e educação, a periodontite e o edentulismo foram independentemente associados com risco de ulceração neuropática do pé. Em conclusão, os autores afirmam que pacientes com risco de ulceração neuropática do pé apresentam substancialmente mais periodontite de moderada a grave e edentulismo. Porém,

novos estudos devem avaliar se a neuropatia diabética é um fator de risco para periodontite (ABRAO; CHAGAS; SCHMID, 2010).

Com o objetivo de documentar a associação entre periodontite grave e edentulismo com a presença de neuropatia sensório-motora em pacientes diabéticos, Menchaca-Díaz *et al.* (2012) realizaram um estudo transversal em 436 pacientes com DM2. Os pacientes foram avaliados para identificar periodontite e neuropatia sensório-motora. Também foram obtidas informações sobre sexo, idade, tempo de diabetes, controle glicêmico, tabagismo e uso de álcool. De acordo com os resultados, 180 (41,3%) pacientes apresentaram neuropatia, estando essa associada à idade, duração do diabetes, glicose de jejum, periodontite grave e edentulismo. Todavia, a análise multivariável de regressão logística manteve como significativa a associação entre periodontite grave e edentulismo com neuropatia. Sendo assim, os autores concluíram que a periodontite grave e o edentulismo estão associados à presença de neuropatia sensório-motora distal simétrica em pacientes diabéticos.

Bajaj (2012) desenvolveu um estudo de caso-controle com 100 indivíduos, identificando uma razão de prevalência de 68%, para neuropatia dentre os 50 indivíduos do grupo caso. Em comparação com as demais complicações, foi a maior prevalência, a saber: retinopatia diabética, nefropatia diabética, doenças cardiovasculares, dislipidemia e sepse foram 50%, 46%, 40%, 62% e 10%, respectivamente. Além disso, estabeleceu associação positiva com valor de P de 0,0156, que foi significativo, sugerindo uma relação de causa e efeito entre a periodontite e a neuropatia diabética.

2.5 Dislipidemia

Dislipidemia é uma desordem do nível de lipídios séricos que inclui níveis elevados de colesterol total, hipertrigliceridemia, lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) em níveis elevados e níveis diminuídos de lipoproteína de alta densidade (HDL-C). A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo, e a aterosclerose é um fator preponderante para este agravo. O nível anormal de lipídios séricos é preditor para o desenvolvimento de aterosclerose, tornando a dislipidemia um problema de saúde reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo responsável por cerca de 5%-10% dos casos de doença arterial coronariana, em indivíduos abaixo dos 55 anos, reduzindo sua expectativa de vida. (ROSS, 1999).

Em um grande estudo epidemiológico, avaliaram 1.500 indivíduos e calcularam a prevalência da dislipidemia em 56,9% da amostra. Estima-se prevalência mundial de mais de

10.000.000 de portadores, menos de 10% desses diagnosticados e menos de 25% recebendo tratamento medicamentoso (ROSS, 1999).

As dislipidemias podem ser classificadas em hiperlipidemias (níveis elevados de lipoproteínas) e hipolipidemias (níveis plasmáticos de lipoproteínas baixos). A dislipidemia é considerada como um dos principais fatores de risco das DCV, em especial pela relação na patogênese da aterosclerose. Portanto, tendo em vista que os portadores de dislipidemia apresentam um fator de risco cardiovascular relevante no desenvolvimento da aterosclerose, a identificação de portadores de manifestações prévias da doença, seleciona pacientes com elevado risco para novos eventos cardiovasculares (SPOSITO, 2007).

Os biomarcadores mais utilizados para caracterizar a dislipidemia baseiam-se na dosagem de colesterol total (CT), triglicerídeos, HDL, colesterol não HDL e colesterol remanescente. A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) recomenda a avaliação do CT nas pesquisas de base populacional para mensurar risco cardiovascular. Bem como a análise das frações não HDL, HDL e LDL para uma avaliação mais adequada do risco cardiovascular (SBC, 2017).

De acordo com a OMS, os critérios diagnósticos para hipercolesterolemia familiar incluem dados de histórico familiar, associados a dados de exame físico, aos quais são atribuídos valores, dentro de um sistema de pontos. Em 2017, a SBD atualizou a classificação laboratorial das dislipidemias e os valores referenciais e os alvos terapêuticos foram determinados de acordo com o risco cardiovascular individual e com o estado alimentar.

As dislipidemias podem ser classificadas de acordo com a fração lipídica alterada em (SBD, 2017):

- Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c ($\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$).
- Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides ($\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 175 \text{ mg/dL}$, se a amostra for obtida sem jejum).
- Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c ($\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$) e dos TG ($\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 175 \text{ mg/dL}$, se a amostra for obtida sem jejum). Se $\text{TG} \geq 400 \text{ mg/dL}$, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c $\geq 190 \text{ mg/dL}$.
- HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens $< 40 \text{ mg/dL}$ e mulheres $< 50 \text{ mg/dL}$) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG.

2.6 Relação entre Periodontite e Dislipidemia

Como grande parte das doenças, a dislipidemia tem etiologia multifatorial. A alteração do nível sérico de lipídios apresenta papel importante no desenvolvimento da aterosclerose, porque a placa de ateroma pode surgir do acúmulo focal de lipídios (ROSS, 1999). Nesse contexto, esta condição clínica possui associação com desordens trombóticas e ateroscleróticas, obesidade e diabetes mellitus, assim como com síndrome metabólica, todas envolvidas no aumento do risco de doença cardiovascular a longo prazo (BOSOMWORTH, 2013). Vários estudos sugerem associação potencial entre dislipidemia e periodontite, porém, o mecanismo envolvido permanece controverso (CUTLER, 1999; FENTOĞLU, 2009; TALEGHANI, 2010).

A periodontite grave vem sendo associada a níveis séricos mais elevados de colesterol total, LDL e triglicérides. Portanto, indivíduos com periodontite podem ter maiores chances de desenvolver formação de ateromas e, conseqüentemente DCV (FENTOĞLU, 2008). Com o objetivo de identificar a associação entre as manifestações orais e complicações microvasculares e macrovasculares, Bajaj e colaboradores (2012) desenvolveram um estudo observacional com 50 casos e 50 controles. Os resultados do estudo demonstraram que a gravidade da doença periodontal foi significativamente correlacionada com a dislipidemia ($P = 0,0278$).

Losche *et al.*, (2000) demonstrou em seu estudo que a gravidade da doença periodontal foi significativamente correlacionada com colesterol total, baixa densidade colesterol de lipoproteína e triglicérides ($p 0,03$), 13% ($p 0,003$) e 39% ($p 0,001$), respectivamente. Os resultados encontrados chamam atenção pelo fato da dislipidemia ser preditor da cadeia causal da aterosclerose, que compreende diversos fatores de risco, dentre eles a elevação dos biomarcadores (LDL, IDL, VLDL, remanescentes de quilomícrons).

Estudo de Lee *et al.* (2013), com o objetivo de verificar se a dislipidemia está associada a periodontite, através de uma amostra representativa de 18.210 indivíduos, revelou através de análise de regressão logística multivariada associações significativas. Na análise de subgrupo, a periodontite foi significativamente associada com hipocolesterolemia e demonstrou uma associação potencial com hipertriglicérides em sujeitos com menos de 40 anos.

As DCV encontram-se dentre as principais causas de morte em nosso país. Considerando que a dislipidemia é fator associado ao desenvolvimento de doença aterosclerótica e conseqüentemente de DCV, estudos que visem identificar fatores de risco modificáveis, são de interesse da comunidade científica. O Quadro 05 apresenta estudos de associação entre Periodontite e Dislipidemia para tentar elucidar esta problemática.

Portanto, diante da importância epidemiológica tanto da periodontite quanto da dislipidemia, considerados importantes problemas de saúde pública, explorar fatores de risco é fundamental para o controle das repercussões desfavoráveis na saúde dos indivíduos.

Quadro 05 - Estudos de associação entre Periodontite e Dislipidemia

Autor(es)/ Ano/ Revista/Local	Objetivo	Tipo de Estudo/ Amostra	Perfil Lipídico	Diagnóstico de Periodontite/ Exame clínico bucal	Variáveis modificadoras e confundidoras	Medidas de associação/ Resultados
NEPOMUCENO, Rafael; et al., 2019 Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews São Paulo - Brasil	Investigar os genes de inflamação em normoglicêmicos ou com DM2 com dislipidemia e periodontite em comparação com indivíduos saudáveis	Estudo Transversal Amostra: 5 grupos com 30 indivíduos cada	Considerando anormalidade em um dos parâmetros: CT \geq 240mg/dL; LDL \geq 160mg/dL HDL \leq 40mg/dL; TG \geq 200mg/dL.	Academia Americana de Periodontologia	Ajustado para idade, sexo e IMC	Houve associação: Altos níveis de IL6, TNF-alfa e RETN estão correlacionadas e associadas com a piora dos parâmetros lipídicos, glicêmicos e com a piora da periodontite (p<0,001). Análise ajustada permaneceram significativo idade (p<0,05); gênero (p <0,001).
HAN et al., 2019 Clinical Oral Investigations Coréia do Sul-Seul	Examinar se a dislipidemia está associada à periodontite.	Estudo Transversal Amostra: 3987 Adultos	CT normal: \leq 200mg/dL - CT moderado: 200 \geq 239mg/dL - CT alto: \geq 240mg/dL	O índice periodontal comunitário (IPC).	Variáveis sociodemográficas (sexo, idade, renda familiar, nível educacional) e variáveis de comportamento de saúde.	Regressão logística multivariada: TG alto 1.38(IC 95%, 1.03-1.85) e C-HDL baixo 1.40(IC 95%, 1.07-1.82) apresentaram uma alta ORs para periodontite; CT alto 1.22(IC95%, 0.76-1.94) e moderado 1.12(IC 95%, 0.91-1.39), bem como, C-LDL alto 1.21(IC 95%, 0.76-1.94).
CURY et al., 2017, Clinical Oral Investigations Ceará- Brasil.	Avaliar os níveis de lipídeos em obesos que tenham ou não periodontite.	Estudo Transversal Amostra: 160	- TG normal: <200mg/dL - CT normal: - <200mg/dL	Diagnóstico segundo Page e Eke (2007): Exame clínico bucal completo.	Ajustado para idade e gênero	Periodontite (p =0,007) OR:4.270; IC 95%(1.2-14.6); Obesos com periodontite (p =0,009) OR:6.128; IC 95%(1.8-2.14), sem DP. (p= 0,040) Associação positiva.
SAYAR et al., 2016 Oral Diseases, Tehrân – Iran.	Avaliar a associação da dislipidemia e consumo de estatina com a condição periodontal.	Estudo Transversal Amostra: 150 Participantes.	CT>200mg/dL e -LDL: \geq 130mg/dL	Diagnóstico segundo Amino e Bay, 1975; e Turesky et al., 1970:	idade, número de dentes, grupo e índice de massa corpórea.	Índice de recessão clínica no grupo N (p <0.005); (2.00+- 0.72mm); Maior índice de recessão clínica no grupo S (p = 0.0001); (1.83 +- 0.67mm). Associação dislipidemia e periodontite.

Autor(es)/ Ano/ Revista/ Local	Objetivo	Tipo de Estudo/ Amostra	Perfil Lipídico	Diagnóstico de Periodontite/ Exame clínico bucal	Variáveis modificadoras e confundidoras	Medidas de associação/ Resultados
SAYAR et al., 2016 Oral Diseases, Tehrân – Iran.	Avaliar a associação da dislipidemia e consumo de estatina com a condição periodontal.	Estudo Transversal Amostra: 150 Participantes.	Colesterol Total >200mg/dL e -LDL: ≥ 130mg/dL	Diagnóstico segundo Amino e Bay, 1975; e Turesky et al., 1970:	Ajustado para: idade, número de dentes, grupo e índice de massa corpórea.	Índice de recessão clínica no grupo N (p <0.005); (2.00+- 0.72mm); Houve maior índice de recessão clínica também no grupo S (p = 0.0001); (1.83 +- 0.67mm). Associação entre dislipidemia e periodontite.
BARTLOMIEJ, et al., 2016 Advances in Clinical and Experimental Medicine Varsóvia	Avaliar a associação entre a cavidade oral, lipídeos e concentração de mediadores inflamatórios nos pólos, após infarto agudo do miocárdio.	Estudo transversal Amostra: 134 participantes	- CT normal: <190mg/dL; - TG normal: ≤150mg/dL; - LDL normal: <115mg/dL; - HDL normal: >40mg/dL;	Academia Americana de Periodontologia.	Idade, gênero, fumo, HAS, DM, IMC, histórico de aterosclerose familiar e nível de escolaridade.	CT:(190,5+51,6);TG:(150+78,6; LDL:(116,9+39,3);HDL:(43,1+10,2) Parâmetros para resultados de Periodontite SS: (49,9%+29,9%) PS:(2,9 +1,1); NIC:(4,2 +2,0) Status periodontal: Sem periodontite 7(5,2%); Leve: 7(5,2%); Moderada 45(33,6%); Grave 75(56%).
LEE et al. 2013 Journal of Clinical Periodontology, Seoul – Coreia.	Examinar se a dislipidemia está associada a periodontite em uma amostra de adultos coreanos.	Estudo Transversal Amostra: 15.534 Participantes maiores de 19 anos.	CT normal: ≤200mg/dL CT moderado: 200 - 239mg/dL CT alto ≥240mg/dL e TG, HDL baixo e LDL.	O índice periodontal comunitário (IPC)	Idade, N° de membros na família; escolaridade; uso de fio e n° de cáries; consumo de álcool, hábito de fumar e DM 2.	Regressão multivariada: CT alto, 1.17(IC 95%; 0.99-1.37); TG alto, 1.18 (IC 95%; 1.04- 1.33 e C- HDL baixo, 1.16(IC 95%; 1.03- 1.31). ORs alta para periodontite – associações entre dislipidemia e periodontite. CT moderado, 1.04(IC 95%; 0.94-1.16).
Fentoglu, et al., 2009 Journal of Periodontology Antalya, Turquia	Avaliar o estado periodontal em indivíduos com dislipidemia e verificar associação entre dislipidemia e doença periodontal.	Estudo Caso Controle Amostra: 98 participantes	triglicérido > 200 mg / dl; colesterol total > 200 mg / dl; LDL > 130 mg / dl; HDL <35mg/dL	Medições clínicas na boca cheia e terceiros molares, IP, profundidade de sondagem, nível de fixação clínica e sangramento.	Sexo, hipertensão, índice de massa corpórea, número de dentes e hábito de escovar os dentes.	Os níveis de TG,CT e C-LDL, foram significantes e positivamente associados com as variáveis: IP:1,80+0,46; PS(mm):2,98+0,83; SS(%): 0,62+0,19; e NIC(mm):2,42+0,79.

Autor(es)/ Ano/ Revista/ Local	Objetivo	Tipo de Estudo/ Tamanho da Amostra	Perfil Lipídico	Diagnóstico de Periodontite/ Exame clínico bucal completo ou parcial	Variáveis modificadoras e confundidoras	Medidas de associação/ Resultados
Fentoglu, et al., 2009 Journal of Periodontology Antalya, Turkia	Avaliar o estado periodontal em indivíduos com dislipidemia e determinar se existe associação entre dislipidemia e doença periodontal.	Estudo Caso Controle Amostra: 98 participantes 51 com dislipidemia 47 sem dislipidemia	triglicerídeo > 200 mg / dl; colesterol total > 200 mg / dl; LDL > 130 mg / dl; HDL < 35mg/dL	Medições clínicas foram registrados com a boca cheia, incluindo terceiros molares, e índice de placa, profundidade de sondagem, nível de fixação clínica e sangramento à sondagem	Sexo, hipertensão, índice de massa corpórea, número de dentes e hábito de escovar os dentes.	Os níveis de TG, CT e C-LDL, foram significantes e positivamente associados com as variáveis: IP: 1,80+0,46; PS(mm): 2,98+0,83; SS(%): 0,62+0,19; e NIC(mm): 2,42+0,79.
Moeingtaghavi, et al., 2005 The Journal of Contemporary Dental Practice Yazd University of Medical, Europe	Avaliar a associação entre dislipidemia e periodontite	Estudo de caso controle Amostra: 80 40 casos (com periodontite) 40 controles (sem periodontite)	Colesterol total > 220mg / dl, colesterol LDL > 190 mg / dl, colesterol HDL < 29 mg / dl, e triglicerídeos (TG) > 200 mg / dl	Academia Americana de Periodontologia	Idade e sexo	CT e TG foram maiores no grupo caso (p = 0,045 e P = 0,016, respectivamente). A frequência de pessoas com valores patológicos de TG e CHL foram significativamente maiores nos casos em comparação com os controles.
Katz, et al., 2002 Journal of Periodontology Halifa, Israel	Investigar a relação entre lipídios séricos e a existência de bolsas periodontais.	Estudo Transversal 10.950 participantes	CT normal: > 240mg/dL; C-LDL normal: > 160mg/dL; HDL normal: > 40mg/dL;	O índice periodontal comunitário (IPC)	LDL, idade, IMC, HAS e fumo.	Bolsas periodontais associada a CT alto e LDL em homens. Nenhuma associação significativa encontrada em mulheres. IPC de 4 é fortemente associado ao CT e LDL. LDL e TG foram mais altos em 46 pacientes com DP (idade 50-60 a)

Autor(es)/ Ano/ Revista/ Local	Objetivo	Tipo de Estudo/ Tamanho da Amostra	Perfil Lipídico	Diagnóstico de Periodontite/ Exame clínico bucal completo ou parcial	Variáveis modificadoras e confundidoras	Medidas de associação/ Resultados
Losche, et al., 2000 Journal of Clinical Periodontology Greifswald, Alemanha	Mensurar os níveis lipídicos do plasma em pacientes não diabéticos com a doença periodontal e indivíduos controle.	Estudo Caso Controle Amostra: 79	CT normal: >240mg/dL; LDLnormal: >160mg/dL; HDLnormal: >40mg/dL; TG normal: > 200 mg/Dl;	Saudáveis (<3mm); Doença moderada (4 e 5mm); Doença Avançada (> 6mm)	Tratamento dental prévio (6 meses), DM, doenças endócrinas, fumantes.	CT, HDL e TG foram significativamente maiores nos indivíduos com DP em cerca de 8% (p 0,03), 13% (p 0,003) e 39%(p 0,001), quando comparados aos controles.Os resultados indicam que hiperlipemia e pré-diabetes podem estar associados à DP em sujeitos sistemicamente saudáveis.
Cutler, et al., 1999 Jornal Periodontology Kuangju, Coreia.	Avaliar a direção da associação entre periodontite e dislipidemia	Estudo Caso Controle Amostra:51	CT normal: >240mg/dL; LDLnormal: >160mg/dL; HDLnormal: >40mg/dL; TG normal: > 200 mg/dL	Academia Americana de Periodontologia	Sexo, nível de escolaridade.	A presença de periodontite foi estatisticamente significativa com a idade: (or:3,5 / p=0,04) Os Níveis elevados de TG: (or:8,6 / p=0,009)Os Níveis elevados de CT: (or:7,0 / p=0,004)Os Níveis elevados nos testes ELISA: (or:35,0 / p=0,003)Também alta reatividade com P.gengivalis LPS (or:41 / p=0,001)

Fonte: Aatoria própria, 2020.

2.7 Determinantes Sociais da Saúde e Periodontite/ Complicações do Diabetes Mellitus e Dislipidemia

O conceito de qualidade de vida está relacionado à autoestima e ao bem-estar pessoal, envolvendo muitos aspectos, como capacidade funcional, nível socioeconômico, estado emocional, interação social, atividade intelectual, autocuidado, apoio familiar, estado de saúde, valores culturais e morais e crenças religiosas, vida, satisfação com o trabalho e / ou atividades diárias e o ambiente em que uma pessoa vive. Portanto, vários índices de qualidade de vida geralmente podem ser usados, para avaliar o estado de saúde de pessoas com doenças crônicas para determinar o impacto dos cuidados médicos, especialmente quando não há cura (PRAZERES, 2019).

As desigualdades no modo como as pessoas nascem e se desenvolvem, as quais repercutem na educação, ocupação e condições de moradia, têm origem nas políticas públicas, sociais e econômicas dentro de uma sociedade e em um contexto sócio político. Assim, as condições sociais dos indivíduos são capazes de influenciar positivamente ou negativamente o seu estado de saúde, afetar o seu estilo de vida e as opções que tomam e interferir inclusive no acesso aos cuidados com sua saúde (SOUSA, 2013).

Alguns fatores ambientais também afetam prevalência da Periodontite, do DM e da Dislipidemia em determinados indivíduos, como dieta nutricional, exercício físico, higiene oral, tabagismo e abuso de álcool. Esses aspectos estão relacionados às condições sociodemográficas e econômicas da população (PRAZERES, 2019).

Existem diversos fatores sociais que são capazes de interferir direta ou indiretamente nas condições de saúde e que são considerados como predisponentes ou como capacitantes. Entre os fatores predisponentes incluem: nível educacional, nível cultural, ocupação, etnia, redes sociais e familiares, e entre os capacitantes incluem-se rendimento (capacidade de prover os cuidados com a saúde) e local de residência. Estes fatores em conjunto influenciam o comportamento individual frente ao aspecto da saúde, podendo condicionar a percepção que cada um tem da necessidade de utilizar os serviços de saúde (FURTADO; PEREIRA, 2010).



Figura 1 - Diagrama do modelo teórico da associação entre periodontite e as complicações do DM.

Desigualdades sociais e DP foram abordadas no estudo SBBrazil 2010, revelando que a periodontite em adultos esteve associada a maiores níveis de desigualdade de renda das cidades. Essa associação foi mantida após o ajuste para características individuais, incluindo renda familiar. (VETTORE, 2013). As iniquidades em saúde, portanto, têm origem nos determinantes sociais da saúde (DSS). O conceito de DSS estabelece que as condições de vida e trabalho dos indivíduos e de grupos populacionais são relacionadas com sua situação de saúde (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007). A possível influência das iniquidades sociais sobre a DP é que as doenças crônicas compartilham fatores de risco comuns, tais como o tabagismo e o estresse psicossocial, ou seja, exposições associadas ao meio ambiente social.

Portanto, é possível entender que a DP está diretamente ligada ao estilo de vida, e que esta por sua vez, também influi diretamente no surgimento da periodontite. Ambas são uma relação crescente de fatores socioeconômicos relacionadas ao desenvolvimento, tanto do local de moradia e da genética familiar quanto da disponibilidade financeira para tratamentos (VETTORE, 2013; MERCES, 2014). Com base neste conceito e no diagrama de Dahlgren e Whitehead, 1991, a Figura 1 ilustrou como diversos aspectos devem ser observados para que se faça o diagnóstico preciso de qual ou quais determinantes sociais estão afetando o processo saúde/doença de cada grupo ou sociedade, neste caso, a periodontite e as complicações do DM.

Nota-se que o estilo de vida tem passado por várias mudanças ao longo dos anos e que isso se deve principalmente ao surgimento de doenças. O processo médico científico tem possibilitado o desenvolvimento de técnicas e terapias que facilitem descobertas diagnósticas cada vez mais precoce. No que diz respeito aos determinantes de DP, sabe-se que ela já existe à muitos anos e que por sua vez engloba aspectos culturais, políticos, sociais e emocionais do paciente. Algumas das doenças bucais passaram a integrar o quadro de doenças crônicas não transmissíveis. A periodontite em si está vinculada a questões relacionadas à autoestima e ao bem-estar pessoal, alertando a população, cada vez mais, sobre a importância de diagnósticos e tratamentos adequados para evitar futuros problemas (MERCES, 2014).

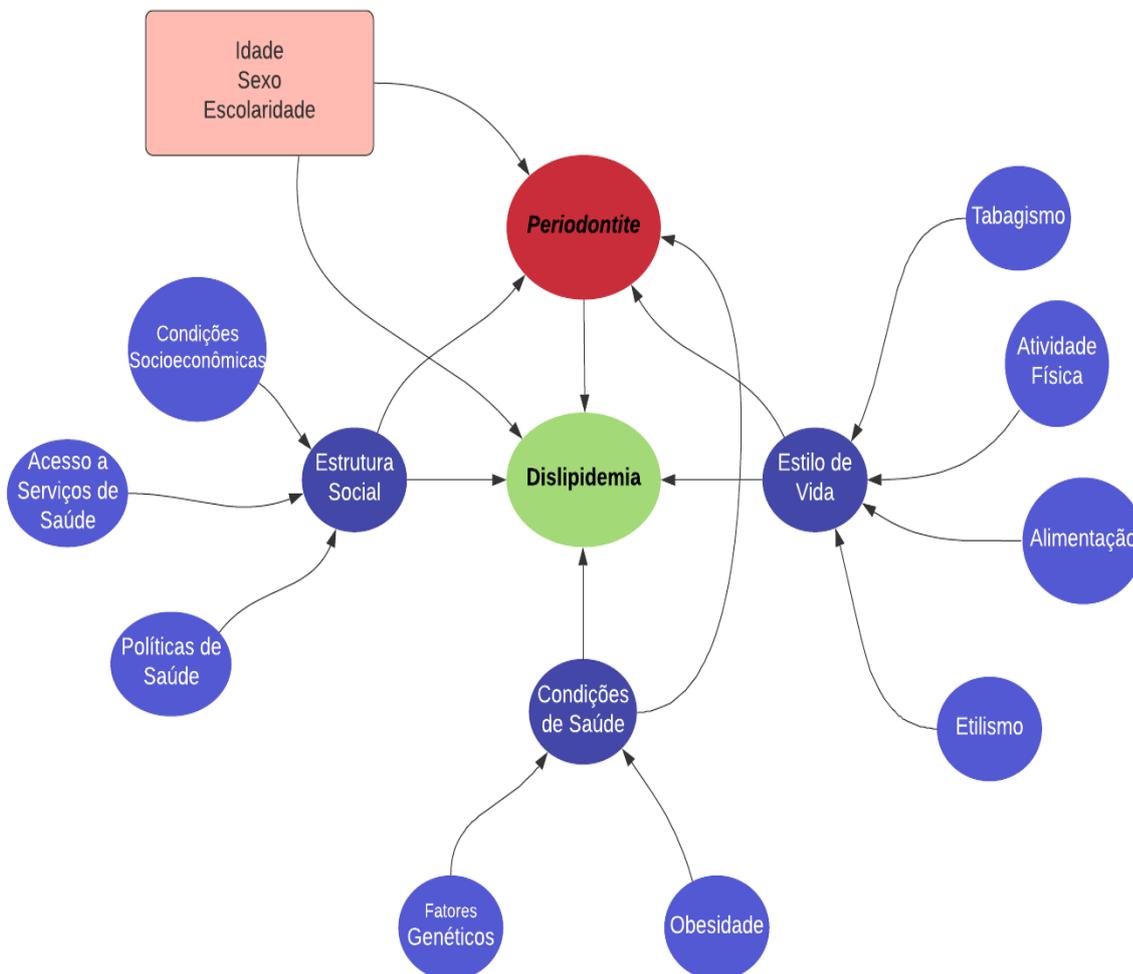


Figura 2- Diagrama do modelo teórico da associação entre Periodontite e a Dislipidemia

No tocante a análise da associação entre periodontite e dislipidemia também se faz necessário levar em consideração os muitos fatores envolvidos tanto na cadeia da infecção periodontal quanto no distúrbio dos níveis séricos dos lipídeos. Assim, o enfoque nas melhorias do estilo de vida, condições de saúde e estrutura social da população, gerando uma diminuição das desigualdades sociais é fundamental para a compreensão e melhoria do processo saúde-doença (SANTANA PASSOS, 2011).

Portanto, para o estudo da influência da gravidade da periodontite na dislipidemia, será construído levando em consideração a análise dos DSS. Dessa forma, o uso dos DSS na pesquisa epidemiológica deve compreender os mecanismos causais de exposição a riscos segundo as condições de vida, combinado às teorias biológicas e genéticas.

As estratégias adotadas pelos planejamentos em saúde, portanto, não devem se basear apenas no agravo da doença em uma determinada população (critérios epidemiológicos e de custo), mas também como esta doença se encontra distribuída (grupos mais vulneráveis) e como se encontra o acesso aos serviços de saúde (SOUSA, 2013). As estratégias políticas, portanto, precisam estar voltadas para redução das iniquidades sociais aumentando o acesso aos serviços e fazendo com que os indivíduos possam fazer escolhas saudáveis.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a relação da periodontite com a dislipidemia e as complicações microvasculares do diabetes mellitus.

3.2 Objetivos Específicos

- Revisar as evidências atuais sobre a associação da periodontite com as complicações microvasculares do DM (subprojeto 1)
- Estimar a associação entre a exposição a periodontite, seus níveis de gravidade, e a ocorrência de dislipidemia (subprojeto 2).

4 MÉTODO

4.1 Subprojeto 1

O presente estudo: “Periodontite e Complicações Microvasculares do Diabetes Mellitus” compreende uma Revisão Sistemática. A questão de pesquisa foi estruturada pelo acrônimo PECO, apresentada no Quadro 6: Qual a influência da periodontite nas complicações microvasculares em indivíduos adultos diabéticos se comparados com aqueles sem periodontite?

Quadro 06 – Estratégia **PECO** para formulação da questão de pesquisa

P	POPULAÇÃO DE INTERESSE – PACIENTE A SER ABORDADO	INDIVÍDUOS ADULTOS DIABÉTICOS
E	EXPOSIÇÃO A SER CONSIDERADA	PERIODONTITE
C	COMPARADOR – CONTROLE	INDIVÍDUOS ADULTOS SEM PERIODONTITE
O	DESFECHO	COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES (NEUROPATIA, NEFROPATIA E RETINOPATIA)

Fonte: Autoria própria, 2020.

4.1.1 Registro e protocolo

Foi verificado o registro do protocolo de revisão sistemática com os termos: “Periodontitis and Microvascular Complications and Diabetes Mellitus and diabetic neuropathy and diabetic retinopathy and diabetic nephropathy” no banco de registros da Cochrane Library, International Prospective Register of Systematic Reviews - PROSPERO e no Instituto Joanna Briggs (JBI), não sendo encontrada nenhuma revisão com os termos acima até setembro de 2020.

O registro do protocolo desta revisão sistemática foi realizado no International Prospective Registry of Systematic Reviews - PROSPERO (ID 218526) com o seguinte questionamento: Existe associação entre periodontite e complicações microvasculares em diabéticos adultos em comparação àqueles sem periodontite? Além disso, nenhuma revisão foi

encontrada sobre a associação entre periodontite e complicações microvasculares do diabetes. As diretrizes de relato PRISMA e MOOSE foram usadas para conduzir esta revisão sistemática.

4.1.2 Critérios de elegibilidade dos estudos

Os seguintes critérios de elegibilidade foram adotados:

Critérios de inclusão:

- Estudos sobre a relação da periodontite (exposição) com as complicações microvasculares do Diabetes Mellitus - nefropatia, retinopatia e/ou neuropatia (desfecho);
- Estudos que descreveram os critérios diagnósticos da periodontite;
- Os estudos que tinham como participantes indivíduos maiores de 18 anos com diagnóstico de periodontite;
- Os estudos que tinham como participantes indivíduos com complicações microvasculares do Diabetes Mellitus (nefropatia, retinopatia e/ou neuropatia);
- Artigos publicados em qualquer idioma;
- Não houve restrição quanto ao período inicial das publicações e foram considerados os estudos publicados até julho de 2020.

Critérios de exclusão:

- Estudos que envolviam pacientes com diagnóstico de Diabetes Gestacional;
- Estudos que elencavam apenas a Gengivite como fator de exposição;
- Estudos que não delimitavam a metodologia adotada para encontrar os resultados.
- Estudos com diagnóstico autorreferido de periodontite.

4.1.3 Fontes de informação

Para esta revisão sistemática foram consideradas as seguintes bases de dados de artigos já publicados:

- 1) MEDLINE através do PubMed
- 2) Lilacs
- 3) Scielo

Para a literatura cinzenta foram consideradas as seguintes publicações:

- 1) anais e resumos de congressos
- 2) Banco de teses do Portal da Capes
- 3) ISI of Knowledge (portal Capes)
- 4) ProQuest Dissertations & Theses Databases

Foi realizada verificação da lista de “Referências” dos estudos incluídos na revisão.

4.1.4 Estratégias de busca

A construção da estratégia de busca foi realizada considerando os termos que caracterizam a questão de pesquisa estruturada pelo acrônimo PECO já apresentada no Quadro 06. A busca inicial dos estudos foi realizada através dos descritores estabelecidos: *Periodontitis*; *Microvascular Complications*; *Diabetes Mellitus*; *Diabetic Neuropathy*; *Diabetic Retinopathy* e *Diabetic Nephropathy*.

Tabela 1 – Estratégia de Busca

BASE DE DADOS
MEDLINE/PubMed
Search 1: Periodontitis OR Periodontal disease
Search 2: Microvascular Complications OR Diabetic Retinopathy OR Diabetic Nephropathies OR Diabetic Neuropathies
LILACS
Search 1: Periodontitis AND Diabetes Mellitus AND Microvascular Complications
Search 2: Periodontitis AND Diabetic Retinopathy
Search 3: Periodontitis AND Diabetic Nephropathies
Search 4: Periodontitis AND Diabetic Neuropathies
SciELO
Search 1: Periodontitis AND Diabetes Mellitus AND Microvascular Complications
Search 2: Periodontitis AND Diabetic Retinopathy
Search 3: Periodontitis AND Diabetic Nephropathies
Search 4: Periodontitis AND Diabetic Neuropathies

Fonte: Autoria própria, 2020.

Os descritores utilizados e seus sinônimos foram identificados na Medical Subject Headings (MeSH). Os unitermos empregados em inglês para as estratégias de pesquisa foram Periodontite; Complicações Microvasculares; Diabetes Mellitus; Neuropatia Diabética; Retinopatia Diabética e Nefropatia Diabética. Os operadores booleanos AND e OR foram utilizados. Esta busca estratégia foi adaptada para as outras bases de dados eletrônicas que foi utilizado o DECs (Descritores em Ciências da Saúde), conforme Tabela 1. Estratégia de pesquisa eletrônica de revisão por pares avaliou a qualidade das estratégias de pesquisa.

4.1.5 Seleção dos estudos

Durante o percurso de busca, foi anotada a soma de referências encontradas em todas as bases de dados, para a construção de fluxograma de busca, seleção e inclusão dos estudos relacionados à associação entre periodontite e as complicações microvasculares do DM (nefropatia, retinopatia e neuropatia)

Seguidamente foi realizada a leitura de todos os títulos e resumos de estudos encontrados, momento que ocorreu a primeira exclusão dos estudos que se afastaram do tema em revisão ou apareceram nos resultados por repetição. Seguidamente, foi feita a leitura pelo segundo revisor dos resumos dos artigos elegíveis após leitura do título e foi comparado para garantir a precisão do material coletado. Na ocorrência de discrepâncias na inclusão de estudos foi realizada uma discussão com um terceiro revisor para resolução e definição final. Os resumos que atenderam aos critérios de inclusão foram recuperados na íntegra para a extração de dados.

Os revisores trabalharam individualmente e de forma independente na avaliação da elegibilidade e exclusão dos artigos que não atendam aos critérios de elegibilidade. Os revisores poderiam entrar em contato com autores de estudos elegíveis para a Revisão Sistemática e que não estavam disponíveis na íntegra, no entanto, não foi necessário. Ao final desta etapa, foi encontrado o total de estudos elegíveis para compor a Revisão Sistemática.

4.1.6 Extração dos dados

Os dados foram extraídos dos foram digitados em arquivo, contendo os seguintes campos: nome do autor, ano de publicação, local e ano de estudo, objetivo, desenho do estudo, tamanho da amostra, local da coleta de dados, fonte de dados, critérios para diagnóstico da periodontite, diagnóstico da complicação microvascular encontrada, frequência da periodontite,

medidas de associação com intervalos de confiança, variáveis confundidores e principais achados. Quando os dados não estavam disponíveis nos artigos, os autores dos estudos foram contatados.

4.1.7 Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada usando o instrumento Newcastle-Ottawa recomendado pela Cochrane Collaboration para estudos observacionais (MODESTI *et al.*, 2016; WELLS *et al.*, 2014) pelos pesquisadores e os achados foram confrontados entre eles. O instrumento foi composto por oito questões balizadas por três eixos: seleção de estudos, comparabilidade e verificação de exposição e resultado investigado. Este instrumento possui um sistema de classificação no qual o artigo recebe estrelas para cada critério atendido. As categorias de classificação de qualidade para os estudos são (1) baixa qualidade - quando o artigo recebe até 3 estrelas, (2) qualidade moderada - de 4 a 6 estrelas e (3) alta qualidade - de 7 a 9 estrelas.

4.1.8 Análise dos dados

Inicialmente, a análise descritiva dos estudos foi realizada, compreendendo a análise qualitativa das investigações relacionadas à periodontite e as complicações microvasculares do diabetes mellitus (nefropatia, neuropatia e/ou retinopatia).

Em um segundo momento, a análise quantitativa será feita caso exista um número de estudos mínimo para cada tipo de associação da periodontite com a complicação microvascular, permitindo a obtenção da medida de associação sumarizada.

4.2 Estudo 2

Foi desenvolvido um estudo epidemiológico, do tipo transversal, com o propósito de estimar a associação entre a exposição a periodontite e a ocorrência de dislipidemia.

4.2.1 População e Área do Estudo

A população do presente estudo foi composta por indivíduos de ambos os sexos. Este estudo foi conduzido em unidades de saúde que atendem exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em Feira de Santana – BA, a citar: o Centro de Atendimento ao Diabético e Hipertenso (CADH) e a Policlínica do Feira X.

Atualmente o CADH funciona no acompanhamento de casos não controlados de *Diabetes Mellitus*, oriundos das Unidades Básicas de Saúde (UBS). O CADH no ano de 2017 teve cerca de 3200 pacientes cadastrados, com aproximadamente 80 a 100 atendimentos diários. Esta é uma Instituição pública e presta atendimento, exclusivamente, pelo SUS.

As Policlínicas do Feira X é uma Unidade de Pronto Atendimento que presta atendimento de especialidades ambulatoriais. De acordo com a portaria nº 2048/GM de 05 de novembro de 2002, as policlínicas são estruturas de complexidade intermediária entre as unidades básicas de saúde e unidades de saúde da família e as unidades hospitalares de atendimento às urgências e emergências, com importante potencial de complacência da enorme demanda que hoje se dirige aos pronto socorros, além do papel ordenador dos fluxos da urgência (BRASIL, 2002).

4.2.2 Desenho do Estudo

Trata-se de uma pesquisa epidemiológica, observacional, tipo corte transversal, de caráter analítico. O estudo transversal tem a característica de realizar todas as medições em um único momento, portanto sem período de seguimento. Para o presente estudo se definiu este desenho, entendendo que “os delineamentos transversais são úteis quando se quer descrever

suas variáveis e seus padrões de distribuição” (HULLEY, CUMMINGS e NEWMAN, 2015, p.90).

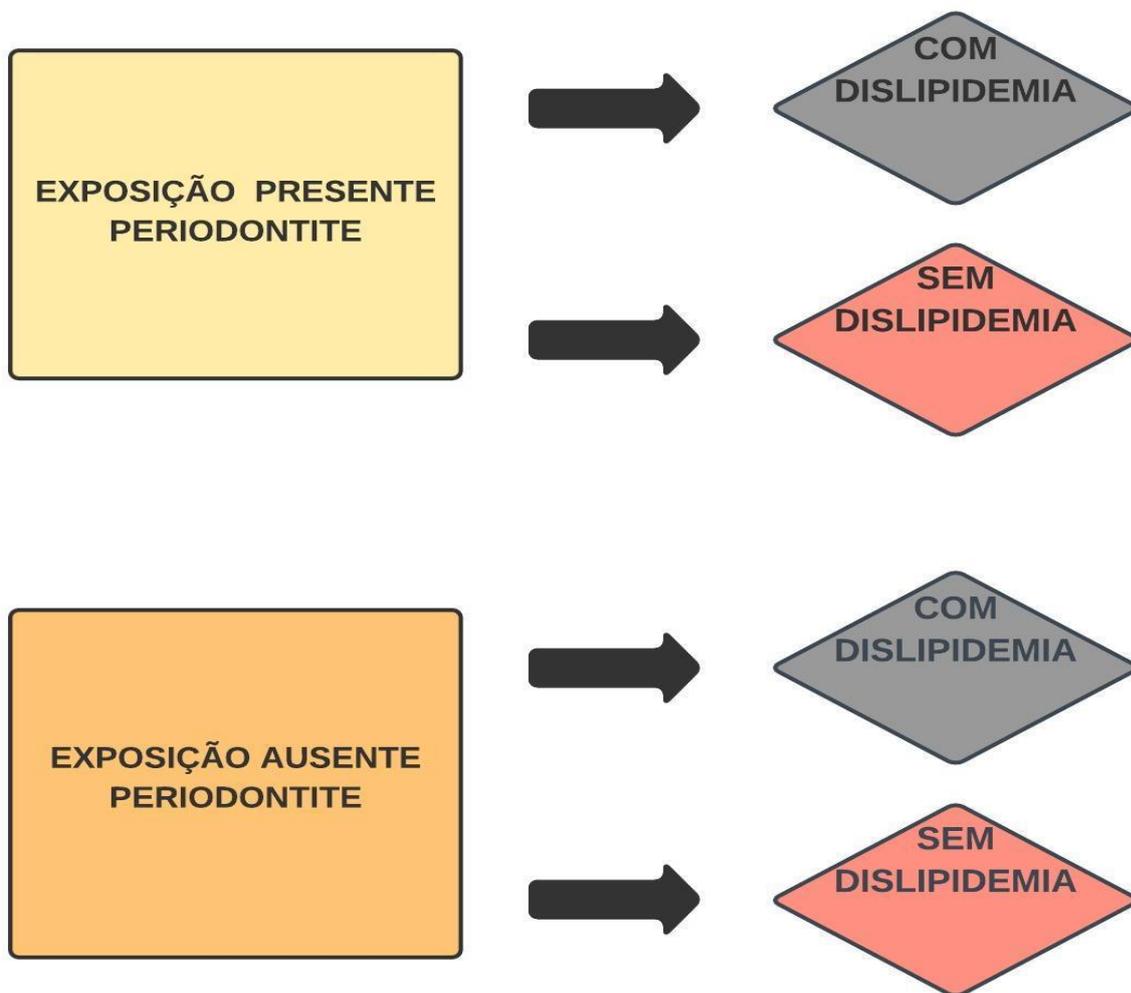


Figura 2 - Diagrama do estudo de corte transversal para medir a associação entre periodontite e dislipidemia.

Possui como vantagens não precisar esperar pela ocorrência do desfecho, baixo custo, rapidez na execução e a possibilidade de revelar associações transversais interessantes (HULLEY, CUMMINGS e NEWMAN, 2015) e como limitações os possíveis erros de classificação dos indivíduos em relação ao desfecho, a impossibilidade de calcular medidas diretas de risco e o fato de normalmente não permitirem a associação causa-efeito uma vez que detecta apenas a ocorrência do evento (PEREIRA, 1995).

6.2.3 Critérios de Elegibilidade

Foram **incluídos** no estudo pessoas maiores de 18 anos cadastradas com cartão do SUS nas unidades de saúde que atendem exclusivamente por este Sistema (CADH e Policlínica do Feira X) do município de Feira de Santana/Bahia com diagnóstico de *Dislipidemia* ou não. Foram **excluídas** pessoas com diagnóstico de neoplasia, gestantes, HIV positivos, alterações sistêmicas que necessitassem de antibiótico terapia profilática prévia ao exame periodontal, menos de quatro dentes, desconsiderando restos radiculares e terceiros molares, que fizeram profilaxia prévia ao exame periodontal, ou que realizaram tratamento periodontal ou terapia antibiótica nos seis meses anteriores.

6.2.4 Procedimentos de coleta de dados

As características socioeconômica-demográficas, de comportamento do estilo de vida e sobre as condições de saúde geral e bucal dos participantes foram coletadas por meio de entrevista.

Os dados relativos aos biomarcadores séricos sistêmicos dos indivíduos foram levantados dos prontuários dos serviços de saúde. Quando os resultados dos biomarcadores ultrapassarem mais de três meses da coleta dos dados clínicos, os indivíduos eram encaminhados para o laboratório de análise clínica de referência da pesquisa para realização dos seguintes exames:

- ❖ Hemograma completo;
- ❖ Colesterol total;
- ❖ Colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL);
- ❖ Colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL);
- ❖ Colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL);
- ❖ Triglicerídeos;
- ❖ Glicemia em jejum;
- ❖ Hemoglobina glicada;
- ❖ Proteína C reativa.

Visando a padronização na coleta sanguínea e obtenção dos espécimes clínicos para determinação dos exames laboratoriais foi solicitado aos participantes da pesquisa jejum de 12 horas. Esse período de jejum segue as normas e recomendações da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) para a determinação de cada um dos exames elencados para esse estudo e para evitar que a dieta influencie nos resultados.

A coleta sanguínea foi realizada com mecanismos contendo tubo à vácuo e/ou seringas estéreis descartáveis mediante punção venosa na flexura do cotovelo, feita assepsia prévia da

pele com álcool a 70%. O sangue foiserá coletado diretamente ou transferido para tubos de ensaio contendo os conservantes adequados e com a devida identificação através de etiqueta com código de barras. A seguir, a amostras coletadas foram triadas e acondicionadas em local adequado para análise. As técnicas de coleta, armazenamento, transporte e manipulação foram executadas com rigorosos critérios de biossegurança.

Foi proposto para este inquérito acondicionamento dos espécimes clínicos dos participantes da pesquisa em soroteca visando a possibilidade definir período de inserção de outros exames que não foram previstos na fase inicial desse estudo. Para cada exame laboratorial foram descritos os métodos adotados de execução para fins de comparação e também seus respectivos valores de referência considerando o que é estabelecido na literatura, em sociedades científicas e os valores adotados no próprio laboratório que realizará os procedimentos.

Com o emprego do esfigmomanômetro e estetoscópio calibrados (BIC - São Paulo, Brasil), a pressão arterial (PA) foi medida três vezes, com uma pausa de 1 minuto entre as medições, em ambiente calmo e com posicionamento correto do participante. A PA final foi calculada como a média aritmética das duas últimas medições (Andrade, 2010).

Medidas antropométricas também foram coletadas. A circunferência da cintura, ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, foi medida com uma fita métrica inextensível e o indivíduo posicionado de forma ereta, abdômen relaxado, com os braços ao lado do corpo e os pés juntos, pelo emprego de uma fita métrica inextensível (Chan, Watts, Barrett, & Burke, 2003). Com o emprego de balança digital antropométrica (Filizola - São Paulo, Brasil), o peso corporal foi coletado. E com o emprego de um estadiômetro acoplado à parede, a altura foi mensurada. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi obtido empregando os dados de altura e peso (Gorman, Kaye, Nunn, & Garcia, 2012).

A condição bucal foi avaliada por dentistas, previamente treinados e calibrados. Os seguintes descritores clínicos periodontais foram coletados:

- ❖ A profundidade de sondagem compreendendo a medida da margem gengival até a região mais profunda alcançada pela sonda (Pihlstrom, Ortiz-Campos, & Mchugh, 1981);
- ❖ A recessão gengival foi registrada pela distância entre a junção cimento-esmalte e a margem gengival (Ramfjord, 1959);
- ❖ O nível de inserção clínica resultou da somatória dos valores da profundidade de sondagem com a recessão gengival em cada sítio (Ramfjord, 1959);
- ❖ O índice de sangramento à sondagem foi calculado após a observação de sangramento até 10 segundos após o exame de profundidade de sondagem (Ainamo & Bay, 1975);

- ❖ Para coleta dessas medidas, seis sítios por dente foram avaliados: mesio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, médio-lingual, disto-lingual, com exceção dos terceiros molares;
- ❖ O índice de placa visível foi coletado em quatro sítios por dente, mesial, distal, vestibular, palatino/lingual, empregando uma sonda para confirmar a presença do biofilme sobre a superfície dentária (López, Smith, & Gutierrez, 2002).
- ❖ Todas as medições da sondagem foram arredondadas para o milímetro mais próximo. Foram excluídos dentes com coroa destruídas (restos radiculares), dentes decíduos, dentes com erupção incompleta, terceiros molares, dentes com cárie extensa, dentes com superfícies com invasão de espaço biológico por fratura ou restauração iatrogênica.

Os exames periodontais foram realizados sob condições de iluminação e assepsia adequadas. Foram utilizados para o exame equipamento de proteção individual (EPI) completo, um espelho bucal de superfície plana sem aumento, uma pinça de algodão, uma sonda periodontal milimetrada (*Hufriedy*, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, Brasil) e gaze. Os instrumentais eram esterilizados e acondicionados em embalagens individuais seguindo rigorosamente as normas de biossegurança, evitando qualquer risco de contaminação para a participante ou examinador. Os dentes eram previamente limpos com uma gaze antes da execução da sondagem, para melhor visualização dos detalhes a serem avaliados. Todos os critérios avaliados foram anotados na ficha de exame periodontal.

6.2.5 Periodontite e níveis de gravidade da periodontite – Fator de Exposição

Os participantes foram agrupados de acordo com o diagnóstico de periodontite em grupo com periodontite e grupo sem periodontite, e segundo o nível de gravidade da periodontite em quatro grupos: grupo com periodontite leve, grupo com periodontite moderada, grupo com periodontite grave e grupo sem periodontite

Variável - PERIODONTITE	CATEGORIZAÇÃO
Gravidade de Periodontite (Page e Eke, 2007; Eke <i>et al.</i> , 2012)	Leve; Moderada; Grave; Sem periodontite

Para tanto, o critério de diagnóstico de periodontite do Centro de Prevenção e Controle de Doenças e Academia Americana de Periodontia (CDC/AAP) dos Estados Unidos da América será utilizado (Page & Eke, 2007; Eke *et al.*, 2012). Desse modo, o diagnóstico da periodontite foi considerado como a soma dos níveis leve, moderado e grave.

Quadro 07 - Diagnóstico de Periodontite: Page e Eke

CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DA PERIODONTITE	
Periodontite Grave	≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 6 milímetros e ≥ 1 local interproximal com PS ≥ 5 mm
Periodontite Moderada	≥ 2 locais interproximais com NIC ≥ 4 mm ou ≥ 1 local interproximal com PS ≥ 5 mm
Periodontite Leve	≥ 2 locais interproximais com NIC ≥ 3 mm e ≥ 2 locais interproximais com PS ≥ 4 mm ou 1 sítio com PS ≥ 5 mm
Sem Periodontite	Sem evidências de periodontite leve, moderada ou grave

Fonte: Page e Eke, 2007; Eke *et al.*, 2012.

6.2.6 Dislipidemia - Variável Efeito

O participante tinha o diagnóstico de dislipidemia quando pelo menos um dos biomarcadores descritos a seguir se mostrarem alterados e/ou se o indivíduo fizer uso contínuo de medicação específica para controle de distúrbios lipídicos.

- ❖ Colesterol total ≥ 190 mg/dL
- ❖ Colesterol-LDL ≥ 130 mg/dl;
- ❖ Colesterol HDL, em homens ≤ 40 mg/dL e em mulheres ≤ 50 mg/dL;
- ❖ Triglicérides ≥ 150 mg/dl.

Desse modo, os participantes foram classificados em: grupo com dislipidemia e grupo sem dislipidemia.

Variável - DISLIPIDEMIA	CATEGORIZAÇÃO
Dislipidemia	Sim; Não

6.2.7 Covariáveis e seus níveis hierárquicos

A distribuição dos níveis hierárquicos Quadro 8 das covariáveis investigadas foi realizada segundo modelo teórico de determinação social da saúde (Dahlgren e Whitehead, 1991).

O nível hierárquico proximal compreendeu os fatores demográficas: idade (em anos), raça/cor (branco e não branco), sexo (masculino e feminino) e uso do fio dental ≥ 1 vez ao dia (sim ou não). O nível hierárquico intermediário foi composto pelos fatores relacionados às condições de saúde geral e bucal, comportamentos de estilo de vida:, tais como ter ou não (sim ou não) hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença hepática, doença renal e síndrome metabólica (Grundy *et al.*, 2005).

Quadro 08 – Covariáveis distribuídas pelo pelo nível hierárquico

Nível	Caracterização	Covariáveis
Proximal	Dados demográficos	Idade, raça/cor, sexo, uso do fio dental ≥ 1 vez ao dia
Intermediário	Condições de saúde geral e bucal; Comportamentos de estilo de vida	Hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença hepática, doença renal e síndrome metabólica. IMC, circunferência da cintura e pressão arterial, Consulta com o dentista no último ano, número de escovação dentária ao dia, prática de atividade física, hábito de fumar e consumo de bebida alcóolica
Distal	Fatores socioeconômicos	Nível de escolaridade, ocupação, renda familiar, densidade domiciliar e estado civil.

Fonte: Dahlgren e Whitehead, 1991

Outros fatores também foram distribuídos no nível intermediário: IMC (<25 kg/m² ou ≥ 25 kg/m²), circunferência da cintura (<102 ou < 88 cm, ou ≥ 102 ou ≥ 88 cm, homens e mulheres, respectivamente) e pressão arterial (<85 ou <130 mmHg, ou ≥ 85 ou ≥ 130 mmHg), consulta com o dentista no último ano (sim ou não), número de escovação dentária ao dia (≥ 3 vezes ou ≤ 2 vezes), prática de atividade física (sim ou não), hábito de fumar (sim, fumante/ex-fumante, ou não) e consumo de bebida alcóolica (sim, bebe/já bebeu, ou não). O nível hierárquico distal compreendeu os fatores socioeconômicos: nível de escolaridade (em anos de estudo), ocupação (ter emprego ou não/aposentado), renda familiar (em salários mínimos), densidade domiciliar (número de pessoas no domicílio) e estado civil (ter companheiro ou não).

As categorizações das covariáveis do presente estudo estão apresentadas nos quadros abaixo.

Quadro 09 - Categorização das variáveis segundo condições socioeconômico-demográficas.

VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICO-DEMOGRÁFICAS	CATEGORIZAÇÃO
Idade	Medida em anos.
Sexo	Feminino; masculino.
Local de residência	Rural; urbana.
Raça/cor da pele	Branco; pardo; preto; amarelo; sem declaração.
Nível de escolaridade	Medida em anos de estudo.
Ocupação	Empregado; aposentado; desempregado.
Renda	Sim; Não.
Renda familiar	Medida em salários mínimos. Renda < 1; Renda = 1; Renda 1 a 2; >3
Pessoas que residem no domicílio	Medida em números de residentes
Estado civil	Solteiro; Casado; Viúvo; Separado/divorciado; União Estável.
Filhos	Sim; Não.
Número de filhos	Medida em números.

Fonte: Autoria própria, 2020.

Quadro 10 - Categorização das variáveis segundo estilo de vida

VARIÁVEIS ESTILO DE VIDA	CATEGORIZAÇÃO
Prática de atividade física?	Sim; Não.
Tipo de atividade	Descritiva
Frequência da atividade	Quant./semana
Hábito de fumar	Não-fumante; Ex-fumante; Fumante
Quantos cigarros/dia	Quant./dia
Tipo de Fumo	Descritiva
O que fumava	Descritiva
Quanto tempo fumou	Em anos
Quando parou	Em anos
Consumo de bebida alcoólica	Sim; Não.
Tipo de bebida	Descritiva
Quanto consome	Quantidade diária e semanal
Tempo de consumo em anos	Em anos
Já consumiu	Sim; Não.
Frequência que consumia	Descritiva
Quanto tempo consumiu	Em anos
Tipo de bebida que consumia	Descritiva
Quanto tempo deixou de consumir	Em anos
Horas de sono/dia	Em horas
Refeições ao dia	Em números

Já fez uso de dieta	Sim; Não.
Consome frituras	Sim; Não; Às vezes
Quantidade de vezes/semana	1; 2 a 3; 4 a 5; ≥ 6
Ingesta de algum alimento em excesso	Descritiva

Fonte: Autoria própria, 2020.

Quadro 11 - Categorização das variáveis segundo condições de saúde

VARIÁVEIS – CONDIÇÕES DE SAÚDE	CATEGORIZAÇÃO
Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim; Não.
Diabético	Sim; Não.
Doença renal	Sim; Não.
Doença pulmonar	Sim; Não.
Doenças cardiovasculares	Sim; Não.
Familiares com Doenças cardiovasculares	Sim; Não.
Doença Hepática	Sim; Não.
AVE	Sim; Não.
Ovários Policísticos	Sim; Não.
Doença Pulmonar	Sim; Não.
Infecção Sistêmica	Sim; Não.
Uso de Medicamentos Hiperglicemiantes	Sim; Não.
Uso de Insulina	Sim; Não.
Uso de Estatinas	Sim; Não.
Uso de outros medicamentos	Sim; Não.
Alergia	Sim; Não.
Diabetes	Tipo I; Tipo II.
Tempo de Diagnóstico Diabetes	Em meses e anos
Retinopatia	Sim; Não
Tempo de Diagnóstico Retinopatia	Em meses e anos
Nefropatia	Sim; Não
Tempo de Diagnóstico Nefropatia	Em meses e anos
Neuropatia	Sim; Não
Tempo de Diagnóstico Neuropatia	Em meses e anos
Feridas Diabética	Sim; Não
Pé diabético	Sim; Não
Amputação	Sim; Não

Fonte: Autoria própria, 2020.

Quadro 12 - Categorização das variáveis segundo cuidados com a saúde geral

VARIÁVEIS – CUIDADOS COM A SAÚDE (AUTORREFERIDA)	CATEGORIZAÇÃO
Última consulta com profissional de saúde	< 6 meses; 6 meses a 12 meses;> 12 meses
Motivo da última consulta	Prevenção de doenças; Tratamento.
Aferição semanal da pressão arterial	Sim; Não.
Aferição semanal da glicemia capilar	Sim; Não.
Tempo de realização dos últimos exames laboratoriais	Descritiva

Fonte: Autoria própria, 2020.

Quadro 13 - Categorização das variáveis segundo cuidados com a saúde odontológica

VARIÁVEIS – CUIDADOS COM A SAÚDE ODONTOLÓGICA (AUTORREFERIDA)	CATEGORIZAÇÃO
Visita ao dentista	Sim; Não
Data da última visita	Descritiva
Número de consultas ao dentista por ano	0; 1; 2; >2
Motivo da última visita	Problemas bucais; prevenção
Recebimento de orientação de higiene bucal	Sim; Não
Escovação dental diária	Sim; Não.
Quantidade de escovação/dia	1; 2; >3
Uso do fio dental diário	Sim; Não.
Frequência do uso do fio dental	1; 2; >3
Perda de dentes	Sim; Não
Total de dentes perdidos	Em números
Motivo da perda dos dentes	Cárie; doenças periodontais; outros
Tratamento periodontal prévio	Sim; Não
Consumo de açúcar	Sim; Não

Fonte: Autoria própria, 2020.

Quadro 14 - Categorização das variáveis segundo SSVV e medidas antropométricas

VARIÁVEIS - SSVV E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	CATEGORIZAÇÃO
Pressão arterial	Medido em mm/hg
Pulso	Medido em bpm
Frequência respiratória	Medida em ipm
Peso atual	Medido em Kg
Altura	Medida em cm
Circunferência abdominal	Medida em cm

Fonte: Autoria própria, 2020.

Quadro 15 - Categorização das variáveis segundo os exames laboratoriais

VARIÁVEL – EXAMES LABORATORIAIS	CATEGORIZAÇÃO
Glicemia em jejum	Medida em mg/dL
Triglicédeos	Medida em mg/dL
Colesterol Total	Medida em mg/dL
HDL	Medida em mg/dL
LDL	Medida em mg/dL
HBA1C	Medida em mg/dL

Microalbuminúria	Medida em mg/dL
PCR Ultrasensível	Medida em mg/dL
Amilase	Medida em mg/dL
Lipase	Medida em mg/dL
Lipoproteína A	Medida em mg/dL
Ácido Úrico	Medida em mg/dL
Frutosamina	Medida em mg/dL

Fonte: Autoria própria, 2020.

Procedimentos de análise estatística

A análise dos dados empregou a versão 15 do programa estatístico STATA (Data Analysis and Statistical Software). Para a estimativa do tamanho mínimo da amostra, os parâmetros de nível de confiança a 95%, poder do estudo de 80% e razão de 1:1 entre exposição e não exposição foram empregados. Com uma frequência de dislipidemia de 61,3% para o grupo não exposto a periodontite e uma frequência de dislipidemia de 38,7% para o grupo exposto a periodontite⁽¹⁰⁾, o número mínimo de indivíduos estimado para compor os grupos foi de 85 cada. Com acréscimo de 20% para possível ajuste por confundidores e distribuição segundo a gravidade da periodontite, um tamanho mínimo de amostra calculado foi de 204 participantes.

Análise descritiva foi realizada da periodontite, os níveis de gravidade leve, moderado e grave da periodontite, e da dislipidemia, empregando frequências simples e relativas e medidas de tendência central e de dispersão para as covariáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Os grupos, exposto e não exposto/ efeito e não-efeito, foram comparados por meio da análise bivariada, empregando o teste Qui-quadrado de Pearson, segundo a distribuição das covariáveis e nível de significância de 0,05.

A análise hierarquizada da associação entre a periodontite e a dislipidemia foi realizada após seleção dos fatores segundo a sua importância epidemiológica e construção de um modelo teórico-conceitual sobre a temática. Com o emprego do coeficiente de correlação de Pearson, por meio da matriz de variância, a avaliação de colinearidade entre as covariáveis foi realizada para melhor seleção dos confundidores. Desse modo, no primeiro bloco - nível hierárquico distal, os fatores socioeconômicos, nível de escolaridade e renda familiar, foram avaliados no modelo. No bloco seguinte - nível hierárquico intermediário, os fatores relativos ao comportamento de estilo de vida e condição de saúde, consumo de bebida alcoólica, doença cardiovascular, índice de massa corporal e glicemia em jejum, foram testados. No último bloco - nível hierárquico proximal, os fatores demográficos, idade, sexo e raça/cor da pele, foram testados.

Por meio da análise estratificada e modelagem de regressão logística, a associação entre os níveis de gravidade da periodontite e dislipidemia foi estimada, se obtendo as Odds Ratio (OR) brutas e ajustadas, seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%), com nível de significância de 5%. Para tanto, os seguintes modelos estatísticos entre a enfermidade periodontal e a dislipidemia foram empregados: sem periodontite *versus* periodontite, sem periodontite *versus* periodontite leve, sem periodontite *versus* periodontite moderada, e sem periodontite *versus* periodontite grave.

Ainda com base em um modelo teórico-conceitual de causalidade entre as exposições e o desfecho, e também proveniente da análise de níveis hierárquicos, a seleção dos confundidores foi realizada para a análise de regressão múltipla. Desse modo, os seguintes fatores foram selecionados para o modelo ajustado de associação entre a periodontite e a dislipidemia: nível de escolaridade, consumo de bebida alcoólica, nível glicêmico, índice de massa corporal, doença cardiovascular, idade, sexo e raça. Para os modelos dos níveis de gravidade da periodontite e dislipidemia, a quantidade de confundidores foi estabelecida de acordo com o número de indivíduos para cada modelo.

Além disso, o teste da razão de máxima verossimilhança ($P < 0,05$) foi utilizado para a análise das covariáveis modificadoras de efeito e para a confirmação de presença de covariáveis confundidoras com o emprego da estratégia *backward*, sendo considerada confundidora aquela que produziu uma alteração na medida de associação de no mínimo 10%. Não foram encontrados modificadores de efeito. Procedimentos específicos na análise de dados foram usados, utilizando-se um fator de ponderação do tamanho amostral para correção do cálculo do intervalo de confiança.

6.3 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O estudo foi conduzido após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Todos participantes receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), explicando a realização do estudo, os objetivos, riscos e benefícios aos que estariam expostos, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras do Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 466/12). Este termo será feito em duas vias, sendo que a primeira ficará com o participante e a segunda deverá ser arquivada pelo pesquisador por cinco anos após o término da pesquisa.

A participação em cada etapa do estudo foi voluntária, podendo o participante desistir em qualquer uma das fases de coleta de dados. Serão asseguradas a confidencialidade no uso das informações, excluindo-se o nome do participante das bases de dados, bem como de todas as publicações que venham a ser realizadas. A coleta de todos os dados, desde o questionário até a avaliação sistêmica e periodontal, foi realizada em sala reservada.

Esta pesquisa não realizou nenhum tipo de intervenção clínica ou cirúrgica nos participantes, pois apenas serão feitos exames físicos e avaliação odontológica periodontal, além do preenchimento do questionário. É sabido que o exame periodontal pode trazer certo desconforto ao paciente, assim como risco de contaminação cruzada, porém todos os cuidados serão tomados para minimizar o incômodo da sondagem e todos os instrumentos utilizados serão esterilizados e, quando for o caso, descartáveis (luva de procedimento, máscara, gorro, gaze, entre outros).

Todos os participantes foram esclarecidos sobre o diagnóstico da sua condição periodontal e sistêmica. Quando diagnosticados com periodontite, cárie ou lesão em tecido mole, estes eram encaminhados para tratamento periodontal no curso de extensão em periodontia da Universidade Estadual de Feira de Santana ou para o Centro de Especialidades Odontológicas do município de Feira de Santana, conforme local de residência e melhor comodidade para o participante. Quando a enfermeira observava alterações sistêmicas nos exames laboratoriais observados, os participantes eram encaminhados para avaliação médica na Estratégia de Saúde da Família ou no CADH. Todos os encaminhamentos foram realizados utilizando ficha de referência e contrarreferência específico do município de Feira de Santana / B. Importante salientar que a pesquisa se encontra devidamente autorizada pelo setor de educação continuada da Secretaria Municipal de Saúde de Feira de Santana.

O produto deste projeto de pesquisa ficará arquivado por um período de 5 (cinco) anos, guardando os dados da pesquisa, os questionários aplicados e os demais documentos indicados pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) para qualquer necessidade de busca de dados no NUPPIM.

7 RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa serão apresentados no formato de dois artigos científicos a serem submetidos em periódicos reconhecidos na área de Saúde Coletiva.

O artigo 01 intitulado “**Periodontite e Complicações Microvasculares do Diabetes: Revisão Sistemática**”, com resultados preliminares, será submetido a revista *Ciência & Saúde Coletiva*, periódico da Associação Brasileira de Saúde Coletiva, com classificação B1, segundo os critérios de qualificação da CAPES para a área de Saúde Coletiva, com fator de impacto de 1,008, cujas normas de submissão encontram-se em anexo (2).

O artigo 02 intitulado “**A Periodontite como Fator Associado à Dislipidemia**” será submetido ao *Journal of Periodontology*, periódico da *American Academy of Periodontology*, com classificação A1, segundo os critérios de qualificação da CAPES para a área de Saúde Coletiva, com fator de impacto de 3,742, cujas normas de submissão encontram-se no anexo (3).

ARTIGO 1

A PERIODONTITE É UM FATOR ASSOCIADO ÀS COMPLICAÇÕES
MICROVASCULARES DO DIABETES? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE.

**IS PERIODONTITIS A FACTOR ASSOCIATED WITH MICROVASCULAR
COMPLICATIONS OF DIABETES? A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-
ANALYSIS.**

Isaac Suzart Gomes-Filho¹, Michelle Teixeira Oliveira¹, Eneida de Moraes
Marcilio Cerqueira¹, Simone Seixas da Cruz ^{2,1}

¹ Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia,
Brasil.

² Departamento de Epidemiologia, Universidade Federal do Recôncavo da Ba-
hia, Bahia, Brasil.

³ Departamento de Odontologia Preventiva, Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil.

Endereço para correspondência: Prof. Isaac S . Gomes-Filho - Endereço:
Avenida Getúlio Vargas, 379, Feira de Santana, Bahia, Brasil. 44025-010. Tel .: 55-
75-3623-0661; email: isuzart@gmail.com

Data de envio: 01 - 11 -2020

PALAVRAS-CHAVE: periodontite; neuropatia diabética ; retinopatia diabé-
tica ; nefropatia diabética ; complicações microvasculares do diabetes .

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a literatura científica recente abordando a associação entre a periodontite e as complicações microvasculares do diabetes, como retinopatia, neuropatia e nefropatia. **Materiais e Métodos:** A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados MedLine / PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde, incluindo ProQuest, literatura cinza. As listas de referências dos artigos selecionados também foram pesquisadas. Estudos com desenhos epidemiológicos variados avaliando a associação entre periodontite e complicações microvasculares do diabetes em indivíduos humanos foram elegíveis para inclusão desta revisão. Três revisores independentes realizaram a seleção dos artigos e extração dos dados. A metanálise de efeitos R andom foi realizada para o cálculo das medidas de associação, Odds Ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). **Resultados:** 1579 registros foram identificados na pesquisa de banco de dados, com apenas 18 estudos que satisfazem os critérios de elegibilidade e 14 estudos de dados para metanálise contribuíram. Usando um modelo de efeitos aleatórios, a periodontite foi associada à retinopatia diabética : OR : 1,56 (IC 95%: 1,23 - 1,97), $I^2 = 23,49\%$, com neuropatia diabética : OR: 2,90 (IC 95%: 1,77 - 4,74), $I^2 = 25,89\%$, e com nefropatia diabética : OR: 1,24 (95% CI: 1.02 - 1.50), $P = 24,13\%$. **Conclusões:** os principais achados desta revisão sistemática validaram uma associação entre periodontite e retinopatia, neuropatia e nefropatia, importantes complicações microvasculares do diabetes.

ABSTRACT

Objective: to conduct a systematic review with meta-analysis to evaluate the recent scientific literature addressing the association between periodontitis and microvascular complications of diabetes, such as retinopathy, neuropathy, and nephropathy. **Materials and Methods:** the search for studies was carried out using MedLine/PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO, and Virtual Health Library databases, including ProQuest, the gray literature. Reference lists of selected articles were also searched. Studies having varying epidemiological designs assessing the association between periodontitis and microvascular complications of diabetes in humans subjects were eligible for inclusion. Three independent reviewers performed the selection of articles and data extraction. Random effects meta-analysis was performed for the calculation of the association measurements, Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%CI). **Results:** 1,579 records were identified in the

database search, with only 18 studies meeting the eligibility criteria and 14 studies contributed data for meta-analysis. Using a random effects models periodontitis was associated with diabetic retinopathy: OR: 1.56 (95%CI: 1.23 - 1.97), $I^2 = 23.49\%$, with diabetic neuropathy: OR: 2.90 (95%CI: 1.77 - 4.74), $I^2 = 25.89\%$, and with diabetic nephropathy: OR: 1.24 (95%CI: 1.02 - 1.50), $I^2 = 24.13\%$. **Conclusions:** the main findings of this systematic review validated an association between periodontitis and retinopathy, neuropathy, and nephropathy, important microvascular complications of diabetes.

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal e o diabetes mellitus são duas das doenças crônicas mais comuns em todo o mundo. A periodontite é uma doença bucal inflamatória multifatorial crônica relacionada a biofilmes de placa disbiótica, resultando em uma resposta inflamatória crônica, progredindo através da inserção periodontal e perda óssea. Afeta cerca de 45% -50% dos indivíduos adultos em seus níveis mais leves, aumentando para mais de 60% em pessoas com idade > 65 anos. A periodontite severa afeta 11,2% dos adultos em todo o mundo e é a sexta doença humana mais comum.

O diabetes mellitus é uma das principais causas de morte e morbidade e sua prevalência está aumentada em todo o mundo. O número estimado de adultos com diabetes tipo 2 em todo o mundo quase triplicou entre 2002 e 2017. A prevalência nos EUA aumenta com a idade e 25% dos adultos com idade ≥ 65 anos são afetados por diabetes. É um grupo de distúrbios metabólicos em que ocorre hiperglicemia, decorrente da função definitiva da insulina e / ou redução da produção de insulina. A hiperglicemia leva a complicações do diabetes, especialmente complicações microvasculares, como retinopatia diabética, neuropatia e nefropatia.

A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira entre adultos de 20 a 74 anos e a duração do diabetes é provavelmente o indicador mais forte para o desenvolvimento e progressão da doença. A retinopatia diabética evolui do aumento da permeabilidade vascular para o fechamento vascular, e então para o crescimento de novos vasos sanguíneos na retina e superfície posterior do vítreo, caracterizando a retinopatia diabética proliferativa. A neuropatia diabética é uma complicação comum, com envolvimento predominantemente de pequenas fibras começando nas extremidades distais e tornando-se progressivamente mais proximal com o tempo e a duração do diabetes. Causa perda da sensação protetora e alteração da biomecânica, que estão associadas ao aumento do risco de amputação de membros.

A nefropatia diabética ocorre em 20–40% dos indivíduos com diabetes e é a principal causa de doença renal em estágio terminal. A evidência clínica mais precoce de nefropatia é o aparecimento de níveis baixos de albumina na urina (30 mg / dia ou 20 Ig / min). Com a doença progressiva e redução da capacidade de filtração glomerular, pode-se desenvolver macroalbuminúria, com grandes quantidades de proteínas excretadas na urina (proteinúria).

Os mecanismos que explicam a relação entre a periodontite e as complicações microvasculares do diabetes ainda são discutidos pela existência de fatores de risco comuns ou como resultado de associações causais. O diabetes parece influenciar diretamente o microbioma oral, induzindo o estado disbiótico do biofilme subgengival. A melhor explicação é a via da inflamação. Esse mecanismo de ligação com o aumento dos níveis de citocinas mostrou que indivíduos com controle glicêmico deficiente e periodontite não tratada apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no soro, saliva e fluido sulcular, bem como marcadores inflamatórios elevados nos tecidos periodontais. A liberação desses mediadores para a corrente sanguínea desencadeia inflamação sistêmica, que contribui para a resistência à insulina e, eventualmente, leva a estados hiperglicêmicos e complicações diabéticas. Também há fortes evidências de que indivíduos diabéticos com periodontite apresentam complicações diabéticas mais graves do que aqueles com pouca ou nenhuma periodontite.

Portanto, tendo em vista a importância para a saúde pública das doenças citadas e de não ter sido encontrada uma revisão sistemática com metanálise sobre o tema, este artigo revisou as evidências científicas mais recentes sobre a associação entre periodontite e as principais complicações microvasculares do diabetes. - retinopatia diabética, neuropatia e nefropatia.

2 MÉTODO

O registro do protocolo desta revisão sistemática foi realizado no International Prospective Registry of Systematic Reviews - PROSPERO (ID 218526) com o seguinte questionamento: Existe associação entre periodontite e complicações microvasculares em diabéticos adultos em comparação àqueles sem periodontite? Além disso, nenhuma revisão foi encontrada sobre a associação entre periodontite e complicações microvasculares do diabetes. As diretrizes de relato PRISMA e MOOSE foram usadas para conduzir esta revisão sistemática.

Os critérios de inclusão incluíram: estudos epidemiológicos, com diferentes delineamentos, sobre a relação entre periodontite e complicações microvasculares do Diabetes Mellitus, como nefropatia, retinopatia e / ou neuropatia; realizado com participantes com pelo menos 18 anos com diagnóstico de complicações microvasculares do Diabetes Mellitus; artigos disponíveis na íntegra; sem restrição de data de publicação ou idioma utilizado; e estudos publicados até novembro de 2020. Por outro lado, foram excluídos os estudos de revisão que envolveram participantes com diagnóstico de Diabetes Gestacional e que não definiram claramente o método empregado.

Fontes de dados e pesquisas

Os estudos foram acessados nas bases de dados eletrônicas: MedLine / PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde. A busca das informações foi realizada a

té 15 de novembro de 2020. Além disso, foram examinadas as listas de referências dos artigos selecionados, bem como a literatura cinza por meio das publicações da ProQuest.

Os descritores utilizados e seus sinônimos foram identificados no Medical Subject Headings (MeSH) e adaptados para as demais bases de dados. Os unitermos

empregados em inglês para as estratégias de pesquisa foram Periodontite, Doença Periodontal, Neuropatia Diabética, Retinopatia Diabética, Nefropatia Diabética. Os operadores booleanos eram AND e OR. Essa estratégia de busca foi adaptada para as demais bases de dados eletrônicas (Arquivo Complementar - Quadro 1). A estratégia de busca eletrônica de revisão por pares (PRESS) foi usada para avaliar a qualidade das estratégias de busca.

Seleção de Estudos

Três revisores (MTO, ISGF e ACMGF) selecionaram os artigos após a leitura dos títulos e resumos usando o software Rayyan que pode ser executado em um computador e em um celular. Durante o processo de seleção dos artigos, os pesquisadores não tiveram conhecimento das decisões tomadas entre si. Após essa fase, os três pesquisadores (SSC, EMMC e PCCF) leram de forma independente a íntegra dos artigos listados inicialmente. Os artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão sistemática. Nos casos em que houve discordância entre os pesquisadores, a inclusão ou exclusão dos artigos foi decidida por consenso entre os pesquisadores.

Extração de dados e avaliação da qualidade

Os dados foram extraídos dos artigos por três pesquisadores independentes e posteriormente comparados (AMH, FS e SCT), utilizando o programa State of the Art por meio de Revisão Sistemática (START) versão 3.4. Os dados foram coletados, contendo os seguintes campos: nome do autor, ano de publicação, local e ano do estudo, objetivo, desenho do estudo, tamanho da amostra, local de coleta de dados, fonte de dados, critérios para diagnóstico de periodontite, diagnóstico de diabetes

microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia), frequência de periodontite, medidas de associação com intervalos de confiança, variáveis de confusão e principais achados. Quando os dados não estavam disponíveis nos artigos, os autores dos estudos foram contatados (Arquivo Complementar - Quadro 2).

O instrumento Quality Access Scale - Newcastle-Ottawa foi utilizado para avaliar a qualidade dos estudos selecionados. Os pesquisadores (PML, A.O.L. e JSPS) também realizaram a avaliação da qualidade de todos os estudos e, em seguida, as informações foram confrontadas com consenso entre eles.

Síntese e análise de dados

O teste do qui-quadrado ($p < 0,10$) e o teste I-quadrado de Higgins e Thompson (I²) foram utilizados para avaliar a heterogeneidade estatística dos dados utilizados para a metanálise. Para identificar a magnitude da inconsistência dos dados, foi utilizado o escore I². Valores de I² acima de 50% representaram alta inconsistência, valores de 25% a 50%, inconsistência moderada e valor de I² menor que 25%, baixa inconsistência.

Medidas de associação global entre periodontite e as principais complicações microvasculares do diabetes (retinopatia, neuropatia e nefropatia), Odds Ratios e intervalos de confiança de 95% foram obtidos com metanálise de efeitos aleatórios usando o método de probabilidade máxima restrita e o gráfico de plotagem florestal. Os resultados do estudo relatados como medidas de associação diferentes do odds ratio foram convertidos de acordo com os critérios definidos por Zhang & Yu.

A inspeção do gráfico de funil de Begg e o teste de Egger com significância estatística de $p < 0,10$ para avaliar o viés de publicação também foram feitas, juntamente com o gráfico de Galbraith para avaliação de heterogeneidade para avaliar

a medida de associação global, reconhecendo as limitações deste meta- medição analítica.

A análise dos dados foi realizada por meio do pacote estatístico STATA® versão 16 (StataCorp LLC, College Station, TX, EUA), Serial number: 301606315062.

3. RESULTADOS

Foram identificados 1.579 registros. Após a remoção das duplicatas, os títulos e resumos foram lidos. Dos 56 artigos que foram selecionados para leitura completa, apenas 18 textos atenderam aos critérios de elegibilidade desta revisão sistemática relacionada à associação entre periodontite e complicações microvasculares do diabetes, com 4 estudos direcionados à retinopatia, 3 sobre neuropatia, 6 sobre nefropatia, 4 sobre as três complicações microvasculares e 1 sobre retinopatia e nefropatia (Figura 1).

3.1 Características Gerais e Qualidade dos Estudos

Os 18 estudos considerados para esta revisão incluíram 19.477 participantes. Dos 18 estudos identificados, 14 eram transversais, 3 de coorte e 1 de caso-controle. Metade deles foi conduzida na Ásia (50 - 9 estudos, dos quais 4 foram realizados no Japão), seguida pela América do Norte (27,8% - 5 estudos), América do Sul (11% - 2 estudos), África (5,6% - 1 estudo) e Europa (5,6% - também 1 estudo).

No geral, as avaliações da qualidade do estudo foram altas - 76,91% com uma média de 7,46, e nenhum artigo foi considerado de baixa qualidade (Arquivo Suplementar - Quadros 3, 4 e 5).

Do total de estudos selecionados para esta revisão, apenas 14 foram incluídos na metanálise, uma vez que os demais não possuíam dados suficientes para obter a medida de associação OR entre periodontite e complicações microvasculares do

diabetes ou a medida obtida foi um outlier (Veena; Natesh; Patil, 2018; Shultis et al., 2007; Nitta et al., 2017; Sadzeviciene et al., 2005 - Arquivo suplementar - Quadro 2). Dos estudos restantes, as seguintes investigações foram incluídas na meta-análise para gerar a medição de associação resumida entre periodontite e retinopatia: Albalawi et al., 2020, Amiri et al., 2014, Ghadiri-Anari et al., 2019, Horikawa et al., 2020, Shinjo et al., 2019 e Song et al., 2016. Para gerar a medição de associação resumida entre periodontite e neuropatia, estes estudos foram incluídos: Abrao et al., 2010, Albalawi et al., 2020 , Balkaran et al., 2020, Menchaca-Díaz et al., 2012 e Shinjo et al., 2019. Para a associação entre periodontite e nefropatia, as investigações a seguir foram selecionadas para gerar a medição resumida: Albalawi et al., 2020 , Fisher et al., 2009, Ghadiri-Anari et al., 2019, Han et al., 2015, Lertpimonchai et al., 2019, Saremi et al., 2005, e Yoshioka et al., 2020. Artigos excluídos do As revisões sistemáticas são apresentadas no Quadro 6 - Arquivo Complementar, conforme critério de exclusão.

3.2 Periodontite e complicações microvasculares do diabetes

Para obter a medida de associação global, foram realizadas análises de Odds Ratio de acordo com o tipo de complicações microvasculares do diabetes: retinopatia, neuropatia e nefropatia. As análises de subgrupos foram realizadas de acordo com as medidas de associação para as seguintes complicações microvasculares do diabetes: neuropatia e nefropatia (arquivo suplementar - Figuras 1 e 2).

Para a associação entre periodontite e retinopatia, a meta-análise rendeu um Odds Ratio de 1,56 (IC 95%: 1,23 a 1,97), com um I² de 23,49% (IC 95%: 0% a 90%), representando um global moderado associação entre as doenças e presença de baixa heterogeneidade entre os estudos (Figura 2).

Em relação à neuropatia, a meta-análise rendeu um Odds Ratio de 2,90 (IC 95%: 1,77 a 4,74), com um I² de 25,89% (IC 95%: 0% a 79%), representando uma forte associação sumária entre periodontite e neuropatia, e presença de variação moderada entre os estudos (Figura 2). Em relação à nefropatia, a meta-análise rendeu um Odds Ratio de 1,24 (IC 95%: 1,02 a 1,50), com um I² de 24,13% (IC 95%: 0% a 90%), representando uma associação global leve entre periodontite e nefropatia, e a presença de baixa inconsistência entre os estudos (Figura 2).

O gráfico de Galbraith (Arquivo Complementar - Figura 3) exemplifica essa observação ao mostrar a distribuição dos estudos, responsável pela heterogeneidade nesta metanálise. Além disso, esse achado reforçou a impossibilidade de usar a análise de sensibilidade e metarregressão.

Da mesma forma, o gráfico do funil indica a existência de viés de publicação para esta medida de associação final, uma vez que os estudos estão difusamente distribuídos, confirmados com o teste de Egger, $p = 0,08$ (Arquivo Complementar - Figura 4).

4. DISCUSSÃO

Os principais achados desta revisão sistemática mostraram uma associação positiva leve a forte entre periodontite e complicações microvasculares do diabetes, com alta qualidade metodológica entre a maioria dos estudos e heterogeneidade baixa a moderada das investigações selecionadas. Para nosso melhor conhecimento, não há revisão sistemática anterior com metanálise sobre o tema.

Outro aspecto relevante desta revisão sistemática é a heterogeneidade observada entre os estudos. Embora a heterogeneidade pareça baixa, existe alguma inconsistência entre os estudos que pode ser atribuída não só à diversidade dos critérios para definir a exposição e o desfecho, mas também devido às diferenças

populacionais incluindo condições socioeconômicas demográficas, estilo de vida, acesso a cuidados de saúde serviços e outras características relacionadas à saúde. Por essas razões, uma classificação recente de heterogeneidade não foi usada para o presente estudo, uma vez que indica I² próximo a 0% como ausência de heterogeneidade (Higgins, 2008). Para o cálculo da medida de associação sumária, algumas análises adicionais não foram possíveis de realizar, como a análise de sensibilidade, metarregressão e análise de subgrupo, uma vez que o número de observações foi inferior a 10 estudos para cada tipo de complicações microvasculares do diabetes . Essas análises favoreceriam a identificação de possíveis variáveis que influenciaram a medida final da associação global.

Dentre as características gerais das investigações da revisão sistemática, o tamanho da amostra variou muito entre os 18 estudos selecionados, com 10 apresentando amostras menores que 500 participantes, com 7 apresentando amostras menores ou iguais a 200 indivíduos (Albalawi et al., 2020, Shinjo et al., 2019, Abrao et al., 2010, Balkaran et al., 2020, Sadzeviciene et al., 2005, Veena; Natesh; Patil, 2018 e Yoshioka et al., 2020). Grupos de comparação com pequeno número de indivíduos em cada grupo podem influenciar a medição final, apresentando associações espúrias (Rothman, Greeland, & Lash, 2011).

O uso de covariáveis de confusão na análise de associação também foi avaliado em alguns dos estudos selecionados. A grande maioria incluiu em seus modelos finais uma análise de confusão usando covariáveis relacionadas à exposição e fatores de desfecho que foram considerados fatores importantes na investigação. Essa medida ajuda a neutralizar a influência de outras características / fatores na associação entre a periodontite e as complicações microvasculares do diabetes,

reforçando a importância do conceito epidemiológico de multicausalidade entre eventos de saúde (Rothman et al., 2011).

Dentre as limitações desta revisão sistemática, destaca-se o potencial viés de publicação, independente da utilização de muitas bases de dados, além das publicações da literatura cinzenta e do contato com autores de artigos publicados que não apresentavam dados suficientes. Outra limitação significativa foi o pequeno número de estudos utilizados na metanálise que utilizaram as medidas de associação resumo final, o que impediu análises posteriores para identificação de variáveis interferentes.

Os pontos fortes desta revisão incluem o uso de técnicas de pesquisa e instrumentos validados. The Peer Review Electronic Search Strategy (PRESS), que foi usada para avaliar a qualidade das estratégias de pesquisa (McGowan et al., 2016). O Estado da Arte por meio do Programa de Revisão Sistemática (START, 2013) empregado para exclusão de estudos duplicados. A Newcastle Ottawa Quality Survey Scale (Modesti et al., 2016; Wells et al., 2014) para avaliar a qualidade das investigações. E as declarações PRISMA e MOOSE (Moher et al., 2009; Stroup et al., 2000) para orientar a seleção dos estudos incluídos para análise. Além disso, outros pontos fortes foram a inclusão de estudos com qualidade metodológica moderada e alta, e diversas bases de dados para triagem dos estudos.

5. CONCLUSÕES

Os resultados desta revisão sistemática validaram estudos anteriores que relataram associações entre periodontite e retinopatia, neuropatia e nefropatia. Essa evidência deve ser interpretada com cautela. São necessárias novas pesquisas para minimizar a heterogeneidade metodológica e clínica entre os estudos, principalmente

no que se refere às características das amostras e à definição dos desfechos mais relevantes.

Além disso, tanto a periodontite quanto as complicações microvasculares do diabetes são problemas de saúde pública relevantes e esses achados defendem medidas adicionais para implementar medidas de prevenção e promoção da saúde bucal para essas complicações do diabetes.

6. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores também declaram não haver conflitos de interesse relacionados ao estudo.

7. DIVULGAÇÃO FINANCEIRA

Nenhum.

REFERENCIAS

ABRAO L, CHAGAS JK, SCHMID H. Periodontal disease and risk for neuropathic foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Oct;90(1):34-9. doi: 10.1016/j.diabres.2010.06.014. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20637517.

ALBALAWI HB, ALALI NM, ALENEZI SH, MIRGHANI HO. The relationship between periodontitis and diabetic retinopathy: A cross-sectional longitudinal study. *AMJ* 2020;13(2):50–54.

<https://doi.org/10.35841/1836-1935.13.2.50-54>

ALVES, A. P. *et al.* Retinopatia em pacientes hipertensos e/ou diabéticos em uma unidade de saúde da família. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 73, n. 2, p.108-111, 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002. PMID: 29222373.

AMIRI AA, MABOUDI A, BAHAR A, FAROKHFAR A, DANESHVAR F, KHOSHGOEIAN HR, NASOHI M, KHALILIAN A. Relationship between Type 2 Diabetic Retinopathy and Periodontal Disease in Iranian Adults. *N Am J Med Sci.* 2014

Mar;6(3):139-44. doi: 10.4103/1947-2714.128476. PMID: 24741553; PMCID: PMC3978937.

ATKINS D, BEST D, BRISS PA, ECCLES M, FALCK-YTTER Y, FLOTTORP S, GUYATT GH, HARBOUR RT, HAUGH MC, HENRY D, HILL S, JAESCHKE R, LENG G, LIBERATI A, MAGRINI N, MASON J, MIDDLETON P, MRUKOWICZ J, O'CONNELL D, OXMAN AD, PHILLIPS B, SCHÜNEMANN HJ, EDEJER T, VARONEN H, VIST GE, WILLIAMS JW JR, ZAZA S; GRADE WORKING GROUP. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490. PMID: 15205295; PMCID: PMC428525.

BAJAJ, S. *et al.* Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 16, n. 5, p. 777-779, 2012.

BALKARAN RL, TEELUCKSINGH SS, NAIDU RS, LUTCHMANSINGH KE, MORRIS LA, TRIPATHI V, TEELUCKSINGH S. The Use of the Slipping Slipper Sign to Explore the Connection between the Feet and the Mouth in Patients with Diabetes Mellitus. *P R Health Sci J*. 2020 Jun;39(2):216-221. PMID: 32663921.

BLOOMGARDEN ZT. Diabetes complications. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1506-14. doi: 10.2337/diacare.27.6.1506. PMID: 15161810.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

CATON JG, ARMITAGE G, BERGLUNDH T, CHAPPLE ILC, JEPSEN S, KORNMAN KS, MEALEY BL, PAPAPANOU PN, SANZ M, TONETTI MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935. PMID: 29926489.

DINNES J, DEEKS J, KIRBY J, RODERICK P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess*. 2005 Mar;9(12):1-113, iii. doi: 10.3310/hta9120. PMID: 15774235.

EGGER, M., & ALTMAN, D. G. (2001). *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. In (2 ed. ed.): BMJ.

EGGER M, DAVEY SMITH G, SCHNEIDER M, MINDER C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629. PMID: 9310563; PMCID: PMC2127453.

FENTOĞLU, Ö. *et al.* Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 38, n. 1, p. 8-16, 2011.

FISHER MA, TAYLOR GW. A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. *J Periodontol.* 2009 Jan;80(1):16-23. doi: 10.1902/jop.2009.080226. PMID: 19228085; PMCID: PMC2649736.

GENCO RJ, GRAZIANI F, HASTURK H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol* 2000. 2020 Jun;83(1):59-65. doi: 10.1111/prd.12271. PMID: 32385875.

AKRAM GHADIRI-ANARI, NASIM NAMIRANIAN, NARJES HAZAR, SHADAB KHARAZMI, MARYAM JALILI SADREABAD, KHATEREH KHEIROLLAHI, AZRA MOHITI, REYHANE AZIZI, MOHSEN ALIAKBARI. Relationship Between Oral Presentations and Diabetic Micro-Vascular Complications. *Shiraz E-Med J.* 2019 April; 20(4):e80081. doi: 10.5812/semj.80081.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7. PMID: 26063472; PMCID: PMC4561509.

GROSS JL, DE AZEVEDO MJ, SILVEIRO SP, CANANI LH, CARAMORI ML, ZELMANOVITZ T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):164-76. doi: 10.2337/diacare.28.1.164. PMID: 15616252.

HAN K, NAM GE, KIM DH, PARK JB, KO Y, ROH YK, CHO KH, PARK YG. Association of Periodontitis With Urinary Albumin Excretion in Korean Adults With Diabetes: The 2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(42):e1839. doi: 10.1097/MD.0000000000001839. PMID: 26496329; PMCID: PMC4620835.

HIGGINS, J. P. (2008). *Cochrane handbook para revisões sistemáticas de intervenções versão 5.0.1.* The Cochra-ne Collaboration.

HIGGINS JP, THOMPSON SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 Jun 15;21(11):1539-58. doi: 10.1002/sim.1186. PMID: 12111919.

HORIKAWA Y, SUZUKI A, ENYA M, HASHIMOTO KI, NISHIDA S, KOBAYASHI R, OHASHI T, YAMAZAKI F, TOTANI R, KOBAYASHI H, YAMAMOTO M, ITOH Y, TAKEDA J. Periodontal Disease May be Associated With the Occurrence of Diabetic Retinopathy: A Subgroup Analysis of The Survey of the Diabetes Coordination Notebook in Gifu. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020 Apr;128(4):231-238. doi: 10.1055/a-0879-1890. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30974473.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). *IDF Diabetes Atlas, 8th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017:150.

KELKAR P. Diabetic neuropathy. *Semin Neurol.* 2005 Jun;25(2):168-73. doi: 10.1055/s-2005-871325. PMID: 15937732.

KINANE, D. F.; PETERSON, M.; STATHOPOULOU, P. G. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. **Periodontology** 2000, v. 40, p. 107-119, 2006.

LERTPIMONCHAI A, RATTANASIRI S, TAMSAILOM S, CHAMPAIBOON C, INGSATHIT A, KITTIYAKARA C, LIMPIANUNCHAI A, ATTIA J, SRITARA P, THAKKINSTIAN A. Periodontitis as the risk factor of chronic kidney disease: Mediation analysis. *J Clin Periodontol.* 2019 Jun;46(6):631-639. doi: 10.1111/jcpe.13114. PMID: 30993705; PMCID: PMC6593715.

MENCHACA-DÍAZ R, BOGARÍN-LÓPEZ B, ZAMUDIO-GÓMEZ MA, ANZALDO-CAMPOS MC. Periodontitis severa, edentulismo y neuropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Severe periodontitis, edentulism and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Gac Med Mex.* 2012 Jan-Feb;148(1):34-41. Spanish. PMID: 22367307.

MCGOWAN J, SAMPSON M, SALZWEDEL DM, COGO E, FOERSTER V, LEFEBVRE C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol.* 2016 Jul;75:40-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.021. Epub 2016 Mar 19. PMID: 27005575.

MODESTI, P. A., REBOLDI, G., CAPPUCCIO, F. P., AGYEMANG, C., REMUZZI, G., RAPI, S., . . . PARATI, G. (2016). Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(1), e0147601. doi:10.1371/journal.pone.0147601

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG; PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19621072; PMCID: PMC2707599.

NGUYEN ATM, AKHTER R, GARDE S, SCOTT C, TWIGG SM, COLAGIURI S, AJWANI S, EBERHARD J. The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus. A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jul;165:108244. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108244. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526263.

NITTA H, KATAGIRI S, NAGASAWA T, IZUMI Y, ISHIKAWA I, IZUMIYAMA H, UCHIMURA I, KANAZAWA M, CHIBA H, MATSUO A, UTSUNOMIYA K, TANABE H, TAKEI I, ASANAMI S, KAJIO H, ONO T, HAYASHI Y, UEKI K, TSUJI M, KURACHI Y, YAMANOUCHI T, ICHINOKAWA Y, INOKUCHI T, FUKUI A, MIYAZAKI S, MIYAUCHI T, KAWAHARA R, OGIUCHI H, YOSHIOKA N, NEGISHI J, MORI M, MOGI K, SAITO Y, TANZAWA H, NISHIKAWA T, TAKADA N, NANJO K, MORITA N, NAKAMURA N, KANAMURA N, MAKINO H, NISHIMURA F, KOBAYASHI K, HIGUCHI Y, SAKATA T, YANAGISAWA S, TEI C, ANDO Y, HANADA N, INOUE S. The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: Results of a multicenter hospital-based cross-

sectional study. *J Diabetes Investig.* 2017 Sep;8(5):677-686. doi: 10.1111/jdi.12633. Epub 2017 May 8. PMID: 28129466; PMCID: PMC5583958.

NOMA, H. *et al.* Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, v. 27, n. 2, p. 615, 2004.

OUZZANI M, HAMMADY H, FEDOROWICZ Z, ELMAGARMID A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. PMID: 27919275; PMCID: PMC5139140.

PAIZAN, M.L.; MARTIN, J.F.V. Associação entre doença periodontal, doença cardiovascular e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 16, n. 3, p. 183-185, 2009.

PASSINI JÚNIOR, R.; NOMURA, M. L.; POLITANO, G. T. Doença periodontal e complicações obstétricas: há relação de risco? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 7, p. 370-375, 2007.

POLAK D, SANUI T, NISHIMURA F, SHAPIRA L. Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms. *Periodontol 2000.* 2020 Jun;83(1):46-58. doi: 10.1111/prd.12298. PMID: 32385872.

RUOKONEN, H. *et al.* Oral health and mortality in patients with chronic kidney disease. **Journal of Periodontology**, v. 88, n. 1, p. 26-33, 2017.

SADZEVICIENE R, PAIPALIENE P, ZEKONIS G, ZILINSKAS J. The influence of microvascular complications caused by diabetes mellitus on the inflammatory pathology of periodontal tissues. *Stomatologija.* 2005;7(4):121-4. PMID: 16501314.

SAREMI A, NELSON RG, TULLOCH-REID M, HANSON RL, SIEVERS ML, TAYLOR GW, SHLOSSMAN M, BENNETT PH, GENCO R, KNOWLER WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):27-32. doi: 10.2337/diacare.28.1.27. PMID: 15616229.

SHINJO T, ISHIKADO A, HASTURK H, POBER DM, PANIAGUA SM, SHAH H, WU IH, TINSLEY LJ, MATSUMOTO M, KEENAN HA, VAN DYKE TE, GENCO RJ, KING GL. Characterization of periodontitis in people with type 1 diabetes of 50 years or longer duration. *J Periodontol.* 2019 Jun;90(6):565-575. doi: 10.1002/JPER.18-0735. Epub 2019 May 13. PMID: 31026349; PMCID: PMC7087383.

SHULTIS WA, WEIL EJ, LOOKER HC, CURTIS JM, SHLOSSMAN M, GENCO RJ, KNOWLER WC, NELSON RG. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Feb;30(2):306-11. doi: 10.2337/dc06-1184. PMID: 17259499.

SONG SJ, LEE SS, HAN K, PARK JB. Periodontitis is associated with diabetic retinopathy in non-obese adults. *Endocrine.* 2017 Apr;56(1):82-89. doi: 10.1007/s12020-016-1215-z. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28032209.

START. (2013). State of the art through systematic review - START. (Version 3.3). São Carlos - SP.

STROUP DF, BERLIN JA, MORTON SC, OLKIN I, WILLIAMSON GD, RENNIE D, MOHER D, BECKER BJ, SIPE TA, THACKER SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000 Apr 19;283(15):2008-12. doi: 10.1001/jama.283.15.2008. PMID: 10789670.

SWAPNA, L. A.; KOPPOLU, P.; PRINCE, J. Oral health in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 28, n. 5, p. 1099-1105, 2017.

TERATANI, G. *et al.* Oral health in patients on haemodialysis for diabetic nephropathy and chronic glomerulonephritis. **Clinical Oral Investigations**, v. 17, n. 2, p. 483-489, 2012.

VEENA H R, NATESH S, PATIL SR. Association between Diabetic Retinopathy and Chronic Periodontitis-A Cross-Sectional Study. Med Sci (Basel). 2018 Nov 23;6(4):104. doi: 10.3390/medsci6040104. PMID: 30477167; PMCID: PMC6313732.

WELLS, G., SHEA, B., O'CONNELL, D., PETERSON, J., WELCH, V., LOSOS, M., & TUGWELL, P. (2014). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. In. The Ottawa Hospital: Research Institute.

WHO. World Health Organization. **Classification of diabetes mellitus 2019**. Geneva: World Health Organization, 2019.

WIDÉN, C. *et al.* Periodontal conditions, retinopathy, and serum markers in individuals with type 1 diabetes. **Journal of Periodontology**, 2020.

YOSHIOKA M, OKAMOTO Y, MURATA M, FUKUI M, YANAGISAWA S, SHIRAYAMA Y, NAGAI K, HINODE D. Association between Oral Health Status and Diabetic Nephropathy-Related Indices in Japanese Middle-Aged Men. J Diabetes Res. 2020 Jun 7;2020:4042129. doi: 10.1155/2020/4042129. PMID: 32587866; PMCID: PMC7303739.

ZANATTA, F. B. *et al.* Doença Periodontal Materna e nascimento prematuro e de baixo peso: uma revisão crítica das evidências atuais. **Arquivos Catarinense de Medicina**, v. 36, n. 1, p. 96-102, 2007.

ZHANG J, YU KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. JAMA. 1998 Nov 18;280(19):1690-1. doi: 10.1001/jama.280.19.1690. PMID: 9832001.

ARQUIVO SUPLEMENTAR

Mononeuropathies[Title/Abstract])) OR (Diabetic Mononeuropathy[Title/Abstract])) OR (Diabetic Mononeuropathy Simplex[Title/Abstract])) OR (Diabetic Mononeuropathy Simplices[Title/Abstract])) OR (Diabetic Neuralgia[Title/Abstract])) OR (Diabetic Neuralgias[Title/Abstract])) OR (Diabetic Neuropathies, Painful[Title/Abstract])) OR (Diabetic Neuropathy[Title/Abstract])) OR (Diabetic Neuropathy, Painful[Title/Abstract])) OR (Diabetic Polyneuropathies[Title/Abstract])) OR (Diabetic Polyneuropathy[Title/Abstract])) OR (Mononeuropathies, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Mononeuropathy Simplex, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Mononeuropathy Simplices, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Mononeuropathy, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Neuralgia, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Neuralgias, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Neuropathies, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Neuropathies, Diabetic Autonomic[Title/Abstract])) OR (Neuropathies, Painful Diabetic[Title/Abstract])) OR (Neuropathy, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Neuropathy, Diabetic Autonomic[Title/Abstract])) OR (Neuropathy, Painful Diabetic[Title/Abstract])) OR (Painful Diabetic Neuropathies[Title/Abstract])) OR (Painful Diabetic Neuropathy[Title/Abstract])) OR (Polyneuropathies, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Polyneuropathies, Diabetic Asymmetric[Title/Abstract])) OR (Polyneuropathy, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Polyneuropathy, Diabetic Asymmetric[Title/Abstract])) OR (Simplex, Diabetic Mononeuropathy[Title/Abstract])) OR (Simplices, Diabetic Mononeuropathy[Title/Abstract])) OR (Symmetric Diabetic Proximal Motor Neuropath[Title/Abstract])) OR (Diabetic Retinopathy[MeSH Terms])) OR (Diabetic Retinopathy[Title/Abstract])) OR (Diabetic Retinopathies[Title/Abstract])) OR (Retinopathies, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Retinopathy, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Diabetic Nephropathies[MeSH Terms])) OR (Diabetic Nephropathies[Title/Abstract])) OR (Diabetic Glomerulosclerosis[Title/Abstract])) OR (Diabetic Kidney Disease[Title/Abstract])) OR (Diabetic Kidney Diseases[Title/Abstract])) OR (Diabetic Nephropathy[Title/Abstract])) OR (Glomerulosclerosis, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Glomerulosclerosis, Nodular[Title/Abstract])) OR (Intracapillary Glomerulosclerosis[Title/Abstract])) OR (Kidney Disease, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Kidney Diseases, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Kimmelstiel Wilson Disease[Title/Abstract])) OR (Kimmelstiel Wilson Syndrome[Title/Abstract])) OR (Kimmelstiel-Wilson Disease[Title/Abstract])) OR (Kimmelstiel-Wilson Syndrome[Title/Abstract])) OR (Nephropathies, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Nephropathy, Diabetic[Title/Abstract])) OR (Nodular Glomerulosclerosis[Title/Abstract])) OR (Syndrome, Kimmelstiel-Wilson[Title/Abstract])

MedLine/PUBMED

#2

n = 100 488

((((((((((((Periodontitis[MeSH Terms]) OR (Periodontitis[Title/Abstract])) OR (Pericementitides[Title/Abstract])) OR (Pericementitis[Title/Abstract])) OR (Periodontitides[Title/Abstract])) OR (Periodontal Diseases[MeSH Terms])) OR (Periodontal Diseases[Title/Abstract])) OR (Disease, Periodontal[Title/Abstract])) OR (Diseases, Periodontal[Title/Abstract])) OR (Parodontoses[Title/Abstract])) OR (Parodontosis[Title/Abstract])) OR (Periodontal Disease[Title/Abstract])) OR (Pyorrhea Alveolaris[Title/Abstract])

EMBASE

n= 60

(periodontitis:ti,ab,kw OR paradontitis:ti,ab,kw OR parodontitis:ti,ab,kw OR periodontitis:ti,ab,kw OR 'periodontal disease':ti,ab,kw OR 'dental loss':ti,ab,kw OR 'dental migration':ti,ab,kw OR 'dental mobility':ti,ab,kw OR edentulism:ti,ab,kw OR 'furcation defects':ti,ab,kw OR 'mesial movement of teeth':ti,ab,kw OR 'paradontal disease':ti,ab,kw OR paradontopathy:ti,ab,kw OR paraodontopathy:ti,ab,kw OR parodontopathy:ti,ab,kw OR 'parodontal disease':ti,ab,kw OR 'parodontium disease':ti,ab,kw OR 'parodontive tissue disease':ti,ab,kw OR 'peridontal disease':ti,ab,kw OR 'peridontal tissue disease':ti,ab,kw OR 'peridontium disease':ti,ab,kw OR 'periodontal atrophy':ti,ab,kw OR 'periodontal attachment loss':ti,ab,kw OR 'periodontal cyst':ti,ab,kw OR 'periodontal diseases':ti,ab,kw OR 'periodontal infection':ti,ab,kw OR 'periodontium disease':ti,ab,kw OR periodontopathy:ti,ab,kw OR 'tooth loss':ti,ab,kw OR 'tooth migration':ti,ab,kw OR 'tooth mobility':ti,ab,kw OR 'tooth movement':ti,ab,kw) AND ('diabetic neuropathy':ti,ab,kw OR 'diabetes neuropathy':ti,ab,kw OR 'diabetic neuritis':ti,ab,kw OR 'diabetic neuropathies':ti,ab,kw OR 'diabetic peripheral neuropathy':ti,ab,kw OR 'diabetic polyneuritis':ti,ab,kw OR 'diabetic polyneuropathy':ti,ab,kw OR 'diabetic retinopathy':ti,ab,kw OR 'diabetes mellitus retinopathy':ti,ab,kw OR 'diabetes retinopathy':ti,ab,kw OR 'diabetic retinitis':ti,ab,kw OR 'retinopathia diabetica':ti,ab,kw OR 'retinopathy, diabetes':ti,ab,kw OR 'diabetic nephropathy':ti,ab,kw OR 'diabetes nephropathy':ti,ab,kw OR 'diabetic glomerulopathy':ti,ab,kw OR 'diabetic glomerulosclerosis':ti,ab,kw OR 'diabetic intercapillary glomerulosclerosis':ti,ab,kw OR 'diabetic kidney disease':ti,ab,kw OR 'diabetic nephropathies':ti,ab,kw OR 'diabetic nephrosclerosis':ti,ab,kw OR 'glomerulonecrosis, intercapillary':ti,ab,kw OR 'glomerulosclerosis, diabetic':ti,ab,kw OR 'glomerulosclerosis, intercapillary':ti,ab,kw OR 'intercapillary glomerulosclerosis':ti,ab,kw OR 'kim-

melstiehl wilson syndrome':ti,ab,kw OR 'kimmelstiel wilson disease':ti,ab,kw OR 'kimmels-
tiel wilson nephropathy':ti,ab,kw OR 'kimmelstiel wilson syndrome':ti,ab,kw OR 'nephropa-
thy, diabetic':ti,ab,kw)

EMBASE

#1

n= 55.498

periodontitis:ti,ab,kw OR paradontitis:ti,ab,kw OR parodontitis:ti,ab,kw OR peridon-
titis:ti,ab,kw OR 'periodontal disease':ti,ab,kw OR 'dental loss':ti,ab,kw OR 'dental migra-
tion':ti,ab,kw OR 'dental mobility':ti,ab,kw OR edentulism:ti,ab,kw OR 'furcation defec-
ts':ti,ab,kw OR 'mesial movement of teeth':ti,ab,kw OR 'paradontal disease':ti,ab,kw OR pa-
radontopathy:ti,ab,kw OR paraodontopathy:ti,ab,kw OR parodontopathy:ti,ab,kw OR 'paro-
dental disease':ti,ab,kw OR 'parodontium disease':ti,ab,kw OR 'parodontive tissue di-
sease':ti,ab,kw OR 'peridontal disease':ti,ab,kw OR 'peridontal tissue disease':ti,ab,kw OR
'peridontium disease':ti,ab,kw OR 'periodontal atrophy':ti,ab,kw OR 'periodontal attachment
loss':ti,ab,kw OR 'periodontal cyst':ti,ab,kw OR 'periodontal diseases':ti,ab,kw OR 'periodon-
tal infection':ti,ab,kw OR 'periodontium disease':ti,ab,kw OR periodontopathy:ti,ab,kw OR
'tooth loss':ti,ab,kw OR 'tooth migration':ti,ab,kw OR 'tooth mobility':ti,ab,kw OR 'tooth mo-
vement':ti,ab,kw

EMBASE

#2

n= 78.407

'diabetic neuropathy':ti,ab,kw OR 'diabetes neuropathy':ti,ab,kw OR 'diabetic neuritis':
ti,ab,kw OR 'diabetic neuropathies':ti,ab,kw OR 'diabetic peripheral neuropathy':ti,ab,kw
OR 'diabetic polyneuritis':ti,ab,kw OR 'diabetic polyneuropathy':ti,ab,kw OR 'diabetic reti-
nopathy':ti,ab,kw OR 'diabetes mellitus retinopathy':ti,ab,kw OR 'diabetes retinopa-
thy':ti,ab,kw OR 'diabetic retinitis':ti,ab,kw OR 'retinopathia diabetica':ti,ab,kw OR 'retino-
pathy, diabetes':ti,ab,kw OR 'diabetic nephropathy':ti,ab,kw OR 'diabetes nephropa-
thy':ti,ab,kw OR 'diabetic glomerulopathy':ti,ab,kw OR 'diabetic glomerulosclerosis':ti,ab,kw
OR 'diabetic intercapillary glomerulosclerosis':ti,ab,kw OR 'diabetic kidney disease':ti,ab,kw
OR 'diabetic nephropathies':ti,ab,kw OR 'diabetic nephrosclerosis':ti,ab,kw OR 'glomerulo-
necrosis, intercapillary':ti,ab,kw OR 'glomerulosclerosis, diabetic':ti,ab,kw OR 'glomerulos-
clerosis, intercapillary':ti,ab,kw OR 'intercapillary glomerulosclerosis':ti,ab,kw OR 'kim-

melstiehl wilson syndrome':ti,ab,kw OR 'kimmelstiel wilson disease':ti,ab,kw OR 'kimmels-
tiel wilson nephropathy':ti,ab,kw OR 'kimmelstiel wilson syndrome':ti,ab,kw OR 'nephropa-
thy, diabetic':ti,ab,kw

WEB OF SCIENCE

n= 1032

(TS= (Periodontitis) OR TS= (Pericementitides) OR TS= (Pericementitis) OR TS=
(Periodontitides) OR TS= (Periodontal Diseases) OR TS= (Disease, Periodontal) OR TS=
(Diseases, Periodontal) OR TS= (Parodontoses) OR TS= (Parodontosis) OR TS= (Periodon-
tal Disease) OR TS= (Pyorrhea Alveolaris)) AND (TS= (Diabetic Neuropathies) OR TS=
(Amyotrophies, Diabetic) OR TS= (Amyotrophy, Diabetic) OR TS= (Asymmetric Diabetic
Proximal Motor Neuropathy) OR TS= (Asymmetric Polyneuropathies, Diabetic) OR TS=
(Asymmetric Polyneuropathy, Diabetic) OR TS= (Autonomic Neuropathies, Diabetic) OR
TS= (Autonomic Neuropathy, Diabetic) OR TS= (Diabetic Amyotrophies) OR TS= (Dia-
betic Amyotrophy) OR TS= (Diabetic Asymmetric Polyneuropathies) OR TS= (Diabetic
Asymmetric Polyneuropathy) OR TS= (Diabetic Autonomic Neuropathies) OR TS= (Dia-
betic Autonomic Neuropathy) OR TS= (Diabetic Mononeuropathies) OR TS= (Diabetic
Mononeuropathy) OR TS= (Diabetic Mononeuropathy Simplex) OR TS= (Diabetic Mono-
neuropathy Simplicis) OR TS= (Diabetic Neuralgia) OR TS= (Diabetic Neuralgias) OR
TS= (Diabetic Neuropathies, Painful) OR TS= (Diabetic Neuropathy) OR TS= (Diabetic
Neuropathy, Painful) OR TS= (Diabetic Polyneuropathies) OR TS= (Diabetic Polyneuro-
pathy) OR TS= (Mononeuropathies, Diabetic) OR TS= (Mononeuropathy Simplex, Diabe-
tic) OR TS= (Mononeuropathy Simplicis, Diabetic) OR TS= (Mononeuropathy, Diabetic)
OR TS= (Neuralgia, Diabetic) OR TS= (Neuralgias, Diabetic) OR TS= (Neuropathies, Di-
abetic) OR TS= (Neuropathies, Diabetic Autonomic) OR TS= (Neuropathies, Painful Dia-
betic) OR TS= (Neuropathy, Diabetic) OR TS= (Neuropathy, Diabetic Autonomic) OR
TS= (Neuropathy, Painful Diabetic) OR TS= (Painful Diabetic Neuropathies) OR TS= (Pa-
inful Diabetic Neuropathy) OR TS= (Polyneuropathies, Diabetic) OR TS= (Polyneuropa-
thies, Diabetic Asymmetric) OR TS= (Polyneuropathy, Diabetic) OR TS= (Polyneuropathy,
Diabetic Asymmetric) OR TS= (Simplex, Diabetic Mononeuropathy) OR TS= (Simplicis,
Diabetic Mononeuropathy) OR TS= (Symmetric Diabetic Proximal Motor Neuropath) OR
TS= (Diabetic Retinopathy) OR TS= (Diabetic Retinopathies) OR TS= (Retinopathies, Di-
abetic) OR TS= (Retinopathy, Diabetic) OR TS= (Diabetic Nephropathies) OR TS= (Dia-
betic Glomerulosclerosis) OR TS= (Diabetic Kidney Disease) OR TS= (Diabetic Kidney

Diseases) OR TS= (Diabetic Nephropathy) OR TS= (Glomerulosclerosis, Diabetic) OR TS= (Glomerulosclerosis, Nodular) OR TS= (Intracapillary Glomerulosclerosis) OR TS= (Kidney Disease, Diabetic) OR TS= (Kidney Diseases, Diabetic) OR TS= (Kimmelstiel Wilson Disease) OR TS= (Kimmelstiel Wilson Syndrome) OR TS= (Kimmelstiel-Wilson Disease) OR TS= (Kimmelstiel-Wilson Syndrome) OR TS= (Nephropathies, Diabetic) OR TS= (Nephropathy, Diabetic) OR TS= (Nodular Glomerulosclerosis) OR TS= (Syndrome, Kimmelstiel-Wilson))

WEB OF SCIENCE

#1

n= 75490

(TS= (Periodontitis) OR TS= (Pericementitides) OR TS= (Pericementitis) OR TS= (Periodontitides) OR TS= (Periodontal Diseases) OR TS= (Disease, Periodontal) OR TS= (Diseases, Periodontal) OR TS= (Parodontoses) OR TS= (Parodontosis) OR TS= (Periodontal Disease) OR TS= (Pyorrhea Alveolaris))

WEB OF SCIENCE

#2

n= 150.841

(TS= (Diabetic Neuropathies) OR TS= (Amyotrophies, Diabetic) OR TS= (Amyotrophy, Diabetic) OR TS= (Asymmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy) OR TS= (Asymmetric Polyneuropathies, Diabetic) OR TS= (Asymmetric Polyneuropathy, Diabetic) OR TS= (Autonomic Neuropathies, Diabetic) OR TS= (Autonomic Neuropathy, Diabetic) OR TS= (Diabetic Amyotrophies) OR TS= (Diabetic Amyotrophy) OR TS= (Diabetic Asymmetric Polyneuropathies) OR TS= (Diabetic Asymmetric Polyneuropathy) OR TS= (Diabetic Autonomic Neuropathies) OR TS= (Diabetic Autonomic Neuropathy) OR TS= (Diabetic Mononeuropathies) OR TS= (Diabetic Mononeuropathy) OR TS= (Diabetic Mononeuropathy Simplex) OR TS= (Diabetic Mononeuropathy Simplices) OR TS= (Diabetic Neuralgia) OR TS= (Diabetic Neuralgias) OR TS= (Diabetic Neuropathies, Painful) OR TS= (Diabetic Neuropathy) OR TS= (Diabetic Neuropathy, Painful) OR TS= (Diabetic Polyneuropathies) OR TS= (Diabetic Polyneuropathy) OR TS= (Mononeuropathies, Diabetic) OR TS= (Mononeuropathy Simplex, Diabetic) OR TS= (Mononeuropathy Simplices, Diabetic) OR TS= (Mononeuropathy, Diabetic) OR TS= (Neuralgia, Diabetic) OR TS= (Neuralgias, Diabetic) OR TS= (Neuropathies, Diabetic) OR TS= (Neuropathies, Diabetic Autonomic) OR TS= (Neuropathies, Painful Diabetic) OR TS= (Neuropathy, Diabetic) OR

TS= (Neuropathy, Diabetic Autonomic) OR TS= (Neuropathy, Painful Diabetic) OR TS= (Painful Diabetic Neuropathies) OR TS= (Painful Diabetic Neuropathy) OR TS= (Polyneuropathies, Diabetic) OR TS= (Polyneuropathies, Diabetic Asymmetric) OR TS= (Polyneuropathy, Diabetic) OR TS= (Polyneuropathy, Diabetic Asymmetric) OR TS= (Simplex, Diabetic Mononeuropathy) OR TS= (Simplices, Diabetic Mononeuropathy) OR TS= (Symmetric Diabetic Proximal Motor Neuropath) OR TS= (Diabetic Retinopathy) OR TS= (Diabetic Retinopathies) OR TS= (Retinopathies, Diabetic) OR TS= (Retinopathy, Diabetic) OR TS= (Diabetic Nephropathies) OR TS= (Diabetic Glomerulosclerosis) OR TS= (Diabetic Kidney Disease) OR TS= (Diabetic Kidney Diseases) OR TS= (Diabetic Nephropathy) OR TS= (Glomerulosclerosis, Diabetic) OR TS= (Glomerulosclerosis, Nodular) OR TS= (Intracapillary Glomerulosclerosis) OR TS= (Kidney Disease, Diabetic) OR TS= (Kidney Diseases, Diabetic) OR TS= (Kimmelstiel Wilson Disease) OR TS= (Kimmelstiel Wilson Syndrome) OR TS= (Kimmelstiel-Wilson Disease) OR TS= (Kimmelstiel-Wilson Syndrome) OR TS= (Nephropathies, Diabetic) OR TS= (Nephropathy, Diabetic) OR TS= (Nodular Glomerulosclerosis) OR TS= (Syndrome, Kimmelstiel-Wilson))

SCOPUS

n= 242

((TITLE-ABS-KEY (periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (pericementitides) OR TITLE-ABS-KEY (pericementitis) OR TITLE-ABS-KEY (periodontitides) OR TITLE-ABS-KEY (periodontal AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (disease, AND periodontal) OR TITLE-ABS-KEY (diseases, AND periodontal) OR TITLE-ABS-KEY (parodontoses) OR TITLE-ABS-KEY (parodontosis) OR TITLE-ABS-KEY (periodontal AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (pyorrhea AND alveolaris))) AND ((TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (amyotrophies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (amyotrophy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (asymmetric AND diabetic AND proximal AND motor AND neuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (asymmetric AND polyneuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (asymmetric AND polyneuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (autonomic AND neuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (autonomic AND neuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND amyotrophies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND amyotrophy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND asymmetric AND polyneuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND asymmetric

AND polyneuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND autonomic AND neuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND autonomic AND neuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND mononeuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND mononeuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND mononeuropathy AND simplex) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND mononeuropathy AND simplices) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuralgia) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuralgias) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropathies, AND painful) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropathy, AND painful) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND polyneuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND polyneuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (mononeuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (mononeuropathy AND simplex, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (mononeuropathy AND simplices, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (mononeuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuralgia, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuralgias, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathies, AND diabetic AND autonomic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathies, AND painful AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathy, AND diabetic AND autonomic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathy, AND painful AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (painful AND diabetic AND neuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (painful AND diabetic AND neuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathies, AND diabetic AND asymmetric) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathy, AND diabetic AND asymmetric) OR TITLE-ABS-KEY (simplex, AND diabetic AND mononeuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (simplices, AND diabetic AND mononeuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (symmetric AND diabetic AND proximal AND motor AND neuropath) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND retinopathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND retinopathies) OR TITLE-ABS-KEY (retinopathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (retinopathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND nephropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND glomerulosclerosis) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND kidney AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND kidney AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND nephropathy) OR TITLE-ABS-KEY (glomerulosclerosis, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (glomerulosclerosis, AND

nodular) OR TITLE-ABS-KEY (intracapillary AND glomerulosclerosis) OR TITLE-ABS-KEY (kidney AND disease, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (kidney AND diseases, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (kimmelstiel AND wilson AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (kimmelstiel AND wilson AND syndrome) OR TITLE-ABS-KEY (kimmelstiel-wilson AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (kimmelstiel-wilson AND syndrome) OR TITLE-ABS-KEY (nephropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (nephropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (nodular AND glomerulosclerosis) OR TITLE-ABS-KEY (syndrome, AND kimmelstiel-wilson))

SCOPUS

#1

n= 93.379

(TITLE-ABS-KEY (periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (pericementitides) OR TITLE-ABS-KEY (pericementitis) OR TITLE-ABS-KEY (periodontitides) OR TITLE-ABS-KEY (periodontal AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (disease, AND periodontal) OR TITLE-ABS-KEY (diseases, AND periodontal) OR TITLE-ABS-KEY (parodontoses) OR TITLE-ABS-KEY (parodontosis) OR TITLE-ABS-KEY (periodontal AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (pyorrhea AND alveolaris))

SCOPUS

#2

n= 135.661

(TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (amyotrophies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (amyotrophy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (asymmetric AND diabetic AND proximal AND motor AND neuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (asymmetric AND polyneuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (asymmetric AND polyneuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (autonomic AND neuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (autonomic AND neuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND amyotrophies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND amyotrophy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND asymmetric AND polyneuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND asymmetric AND polyneuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND autonomic AND neuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND autonomic AND neuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND mononeuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND mononeuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND mononeuropathy AND

simplex) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND mononeuropathy AND simplices) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuralgia) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuralgias) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropathies, AND painful) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropathy, AND painful) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND polyneuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND polyneuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (mononeuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (mononeuropathy AND simplex, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (mononeuropathy AND simplices, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (mononeuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuralgia, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuralgias, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathies, AND diabetic AND autonomic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathies, AND painful AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathy, AND diabetic AND autonomic) OR TITLE-ABS-KEY (neuropathy, AND painful AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (painful AND diabetic AND neuropathies) OR TITLE-ABS-KEY (painful AND diabetic AND neuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathies, AND diabetic AND asymmetric) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (polyneuropathy, AND diabetic AND asymmetric) OR TITLE-ABS-KEY (simplex, AND diabetic AND mononeuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (simplices, AND diabetic AND mononeuropathy) OR TITLE-ABS-KEY (symmetric AND diabetic AND proximal AND motor AND neuropath) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND retinopathy) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND retinopathies) OR TITLE-ABS-KEY (retinopathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (retinopathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND nephropathies) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND glomerulosclerosis) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND kidney AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND kidney AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (diabetic AND nephropathy) OR TITLE-ABS-KEY (glomerulosclerosis, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (glomerulosclerosis, AND nodular) OR TITLE-ABS-KEY (intracapillary AND glomerulosclerosis) OR TITLE-ABS-KEY (kidney AND disease, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (kidney AND diseases, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (kimmelstiel AND wilson AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (kimmelstiel AND wilson AND syndrome) OR TITLE-ABS-KEY (kimmelstiel-wilson AND disease) OR TITLE-

ABS-KEY (kimmelstiel-wilson AND syndrome) OR TITLE-ABS-KEY (nephropathies, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (nephropathy, AND diabetic) OR TITLE-ABS-KEY (nodular AND glomerulosclerosis) OR TITLE-ABS-KEY (syndrome, AND kimmelstiel-wilson))
BVS
n= 89
(tw:((Periodontitis) OR (Pericementitides) OR (Pericementitis) OR (Periodontitides) OR (Periodontal Diseases) OR (Disease, Periodontal) OR (Diseases, Periodontal) OR (Parodontoses) OR (Parodontosis) OR (Periodontal Disease) OR (Pyorrhea Alveolaris))) AND (tw:((Diabetic Neuropathies) OR (Diabetic Retinopathy) OR (Diabetic Nephropathies)))
BVS
#1
n= 80.356
(Periodontitis) OR (Pericementitides) OR (Pericementitis) OR (Periodontitides) OR (Periodontal Diseases) OR (Disease, Periodontal) OR (Diseases, Periodontal) OR (Parodontoses) OR (Parodontosis) OR (Periodontal Disease) OR (Pyorrhea Alveolaris)
BVS
#2
n= 75.968
(Diabetic Neuropathies) OR (Diabetic Retinopathy) OR (Diabetic Nephropathies)
ProQuest
n= 151
noft(periodontitis OR (Periodontal Diseases)) AND noft((Diabetic Neuropathies) OR (Diabetic Retinopathy) OR (Diabetic Nephropathies))
ProQuest
#1
n= 98.416
noft(periodontitis OR (Periodontal Diseases))
ProQuest
#2
n= 134.142
noft((Diabetic Neuropathies) OR (Diabetic Retinopathy) OR (Diabetic Nephropathies))

Chart 2a - Studies that evaluated the association between Periodontitis and Microvascular Complications of Diabetes (Diabetic Retinopathy).

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Retinopathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
<p>1. Hori-kawa et al.</p> <p>2020</p> <p>Japan</p> <p><i>Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes</i></p>	<p>To examine the association of the presence of periodontal disease with the occurrence of diabetic retinopathy in subjects with diabetes and prediabetes.</p> <p>The influence of glycemic control and the diabetic treatment period on the development of retinopathy in diabetes patients with periodontal disease was also examined.</p>	<p>Cross sectional study conducted by questionnaire provided to all customers who visited participating community pharmacies (217 of 962 community pharmacies in Gifu Prefecture, Japan) during the two week period between June 13th 2016 and June 25th 2016.</p>	<p>5,572 individuals had diabetes or prediabetes.</p> <p>522 individuals had retinopathy</p> <p>1421 individuals had periodontal disease.</p>	<p>Data derived from 8 questions (Question 4, 5, 7, 8, 9, 10, 15 and 16) of the 16 original questions were retrospectively analysed:</p> <p>The questionnaire consists of the following 16 items [18]:</p> <p>“Question 9: “Have you been diagnosed with periodontal disease?””, Question 10: “Do you receive periodical dental examinations?”</p> <p>Periodontal disease was based on the individual’s testimony.</p>	<p>Data derived from 8 questions (Question 4, 5, 7, 8, 9, 10, 15 and 16) of the 16 original questions were retrospectively analysed:</p> <p>Question 1: “Have you ever answered this questionnaire before?”, Question 2: “Have you been diagnosed with diabetes or prediabetes?”, Question 7: “Have you been diagnosed with diabetic retinopathy?”, Question 8: “Do you receive periodical ophthalmologic examinations? Diabetic retinopathy was based on the individual’s testimony.</p>	<p><u>Periodontal disease was significantly associated with the occurrence of retinopathy:</u></p> <p>OR_{unadjusted}: 2.10, 95%CI: 1.68–2.62 (P < 0.001)</p> <p><u>Retinopathy was significantly associated with the occurrence of periodontal disease:</u></p> <p>OR_{unadjusted}: 2.11, 95%CI: 1.69–2.63 (P < 0.001)</p>	<p>Not mentioned, although the authors performed multivariate logistic regression.</p>	<p>The prevalence of retinopathy was much higher in diabetic subjects with periodontal disease than in those without it (15.1 % vs. 7.8 %, P < 0.001).</p> <p>Notably, the difference of prevalence of retinopathy between subjects with and without periodontal disease was statistically significant even at HbA1c 6.0–6.9 % (15.2 % vs. 7.3 %, P < 0.01).</p>

Authors Year of publica- tion Country of the study Periodi- cal Published	Objec- tive	<u>Study Design</u>	Sample	Diagno- sis of Exposure - Periodontitis	<u>Diagno- sis of Outcome - Diabetic Reti- nopathy</u>	<u>Associa- tion Measurement</u>	Con- founding covaria- bles	Main findings
2. Veena; Natesh; Patil 2018 India Medical Sciences	To inves- tigate the associa- tion, if any, be- tween Diabetic retinopa- thy (DR) and Peri- odontal disease (PD) correlate the severity of DR with the severity of PD, and investigate the association be- tween glycated haemoglobin (HbA1c), serum creatinine and peri- odontal variables.	<u>Cross- sectional study.</u> <u>At</u> <u>Nethra eye hospi- tal, Bangalore,</u> <u>Karnataka, India.</u>	200 adult diabetic patients: * 144 males * 56 fe- males Age group: 30–65 years	Page & Eke, 2007. *1 Mild or no periodontitis – N=50: neither se- vere nor moderate periodontitis. *2 Mod- erate periodontitis – N=105: ≥2 sites with interproximal CAL ≥ 4 mm (not on the same tooth) or ≥2 interprox- imal sites with PPD ≥ 5 mm (not on the same tooth). *3 Severe periodontitis – N=45: ≥2 sites with interproximal CAL ≥ 6 mm (not on the same tooth) and ≥1 interprox- imal site with PPD ≥ 5 mm.	<u>Guide- lines on diabetic eye care, Wong et al., 2018.</u> <u>A trained ophthalmologist screened for DR:</u> <u>* Group 1: Mild to moder- ate non-prolifera- tive diabetic reti- nopathy (PDR);</u> <u>* Group 2: Moderate to se- vere non- PDR;</u> <u>* Group 3: PDR;</u> <u>* Group 4: Control group with normal fundus on examination</u>	A statistically sig- nificant correlation between the sever- ity of DR and sever- ity of PD was also found (p < 0.001). <u>* DR Group 1 – N=55:</u> <u>*1 9.1%</u> <u>*2 87.3%</u> <u>*3 3.6%</u> <u>* DR Group 2 – N=44:</u> <u>*1 9.1%</u> <u>*2 84.1%</u> <u>*3 6.8%</u> <u>* DR Group 3 – N=52:</u> <u>*1 0.0%</u> <u>*2 23.1%</u> <u>*3 76.9%</u> <u>* DR Group 4 – N=49:</u> <u>*1 83.7%</u> <u>*2 16.3%</u> <u>*3 0.0%</u>	Not men- tioned	151 indi- viduals presented with DR of varying severity. There could be a plausi- ble relationship be- tween DR and PD.

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	<u>Study Design</u>	Sample	Diagnosis of Exposure - Peri- odontitis	<u>Diagnosis of Outcome - Di- abetic Retinopathy</u>	<u>Association Meas- urement</u>	Confound- ing covariables	Main findings
3. Song et al. 2016 South Korea Endocrine	To assess the relationship be- tween periodontitis and the prevalence of dia- betic retinopathy in a large probabil- ity sample of the Korean population. A subgroup analysis was performed us- ing body mass in- dex <25 kg/m ² as the cri- terion to evaluate the effect of obe- sity on this relation- ship.	<u>Cross- sectional design based on data from the Ko- rean National Health and Nutri- tion Examination Survey of the Korean population con- ducted between 2008 and 2010. The presence of diabetic reti- nopathy in rela- tion to demo- graphic variables and anthropomet- ric characteristics of the participants is pre- sented as means with their stand- ard errors.</u>	1138 in- dividuals with type 2 diabetes (DM). Diabetic retinopathy (DR) was identified as defined by the ET- DRS severity scale by the presence of mi- croaneurysms, haemorrhages, hard exudates, cotton wool spots, in- traretinal microvas- cular abnormalities, venous beading, and retinal new vessels.	Community Peri- odontal Index (CPI) was used to assess Periodontitis (WHO, 2013). Periodontitis was defined as CPI- greater than or equal to code 3, in the 10 specific in- dex teeth (17, 16, 11, 26, 27, 36, 37, 31, 46, and 47). CPI 0: normal; CPI 1: gingival bleeding; CPI 2: calculus; CPI 3: shallow peri- odontal pocket: (at least one site has >3.5 mm, ≥5.5mm pocket); CPI 4: deep peri- odontal pocket: >5.5mm pocket.	<u>Nonmyd- riatic fundus pho- tography was per- formed in all par- ticipants. Those with a history of DM or a random blood glucose level of 200 mg/dL or higher and/or suspicion of DR on nonmyd- riatic photography, seven standard field photographs were obtained from each eye after phar- macological pupil dilation as per the Early Treat- ment for Diabetic Retinopathy Study protocol.</u>	<u>Association be- tween Periodontitis and Diabetic retinopathy: * For the whole population OR adjusted = 1.19 95% CI 0.76 - 1.88 Subgroup analysis * BMI <25 kg/m² OR adjusted = 2.21 95% CI 1.1 - 4.37 * BMI >25 kg/m² OR adjusted = 0.59 95% CI 0.33 - 1.06</u>	Multiple logistic regression analyses were used to assess the associations between periodon- titis and diabetic retinopa- thy. Age, sex, smo- king, drinking, exercise, hyperten- sion, metabolic syn- drome, HbA1c, and duration of diabetes mellitus.	151 (13.3%) had dia- betic retinopathy (DR). There was a statistically significant increase in the preva- lence of periodonti- tis in individuals who had prolifera- tive diabetic retinopathy. The dia- betic retinopathy was positively as- sociated with the presence of perio- dontitis in non- obese diabetic Korean adults after adjust- ment with con- founding covaria- bles.

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Retinopathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
<p>4. Amiri et al.</p> <p>2014</p> <p>Iran</p> <p><i>North American Journal of Medical Sciences</i></p>	<p>To evaluate the frequency of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and how this was related with the presence of diabetic retinopathy (DR).</p>	<p>Cross-sectional study</p>	<p><u>213 cases of diabetic patients with and without DR</u></p> <p>and</p> <p><u>73 controls.</u></p>	<p>CPITN:</p> <p>Code 0: No signs of periodontal disease;</p> <p>Code 1: Gingival bleeding after gentle probing;</p> <p>Code 2: Supragingival or subgingival calculus;</p> <p>Code 3: 4-5 mm deep pathologic pockets;</p> <p>Code 4: 6 mm or deeper pathologic pockets;</p> <p>Code X: Missing index teeth.</p> <p>Periodontal status was divided into three categories according to this code: 0, 1 and 2, 3 and 4, and X.</p>	<p>Fundus examination was done by a trained ophthalmologist, and in case of any abnormality, this was documented by fundus fluorescein angiography.</p> <p>Retinopathy was defined by the presence of characteristic changes, including hemorrhages, exudates, laser marks, and fibrous proliferation, detected by ophthalmoscopy through dilated pupils. DR is classified either as:</p> <p>* non-proliferative DR (NPDR)</p> <p>or</p> <p>* PDR.</p>	<p>The severity of periodontal disease was significantly correlated with the severity of DR (P < 0.011).</p> <p>The risk of PDR was significantly higher in the presence of periodontal disease: OR_{adjusted} = 2.80, (P < 0.029).</p>	<p>Multivariable logistic regression was used to examine the association between periodontal disease and DR and to adjust for potential confounding variables, including age, sex, and systemic hypertension.</p>	<p>Diagnostic of DR: 39.4% (84 participants).</p> <p>Type 2 diabetic patients with DR had higher CPITN (P < 0.001) and more severe periodontal disease (P < 0.001) compared with patients without DR in the same group.</p>

Chart 2b - Studies that evaluated the association between Periodontitis and Microvascular Complications of Diabetes (Diabetic Neuropathy).

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Perio- dontitis	Diagnosis of Outcome - Di- abetic Neuropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main find- ings
1. Bal- karan et al. 2020 Trinidad and Tobago <i>Puerto Rico Health Sci- ences Journal</i>	To deter- mine the relations- hip between severe peripheral neuropathy (as assessed by a po- sitive SSS) and the indices of oral health practices, including health-seeking beha- viors and the pre- sence and severity of periodontal disease.	<u>Case- control study</u>	<u>Sample:</u> 94 individuals <u>Case group</u> 46 individuals with the slipping slip- per sign (SSS) - a surrogate clinical marker for severe peripheral neuro- pathy <u>Control group</u> 48 individuals without the SSS <u>Men:</u> 32 (44.0%) <u>Mean age ± SD:</u> 55.8 years ±10.69.	<u>Diagnostic crite- ria for Periodon- tal Disease:</u> Perio- dental Screening and Recording sys- tem. <u>Corbet, 2012.</u>	<u>Primary out- come:</u> Diagnostic criteria for Diabe- tic Neuropathy: Slipping slipper sign. <u>Teelucksingh et al., 2009.</u>	* <u>Gingivitis or Mild Periodontitis x SSS</u> OR Adjusted: <u>2.54</u> 95% CI: 0.82-7.86 * <u>Moderate to Se- vere Periodontitis x SSS</u> OR Adjusted: <u>1.32</u> 95% CI: 0.38-4.59	Age, Gender, and Ethnicity.	Frequency: Periodontal disease: 61.7% (58 indivi- duals)

Authors Year of publica- tion Country of the study Periodi- cal Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Perio- dontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Neuropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main find- ings
<p>2. Menchaca-Díaz et al.</p> <p>2012</p> <p>México</p> <p><i>Gaceta Médica de México</i></p>	<p>To docu- ment the associa- tion between se- vere periodontitis and edentulism with the presence of sensory-motor neuropathy in dia- betic patients.</p>	<p><u>Cross- sectional study</u></p>	<p><u>Sample:</u> 436 in- dividuals</p> <p><u>Men:</u> 138 (31.7%)</p> <p><u>Mean age:</u> <u>55.6 ye- ars (±11.35).</u></p>	<p>Diagnostic criteria for Perio- dontitis: <u>Page and Eke, 2007</u></p>	<p><u>Primary outcome:</u> Diagnostic criteria for Diabetic Neuropathy: Neuropathic Disability Score (NDS) modified. <u>Dick et al., 1997</u></p>	<p>*Moderate <u>periodontitis x Neu- ropathy</u> <u>OR unadjusted:</u> <u>1.7</u> <u>95%CI: 0.9 - 3.0</u></p> <p>* Severe <u>periodontitis x</u> <u>Neuropathy</u> <u>OR unad- justed:</u> <u>2.7</u> <u>95%CI:</u> <u>1.5 - 4.8</u></p> <p>* Severe <u>periodontitis / Eden- tulism x Neuropa- thy</u> <u>OR adjus- ted:</u> <u>1.75</u> <u>95%CI:</u> <u>1.16-2.64</u></p>	<p>Diabetes evolution time and fasting blood glucose.</p>	<p>Frequency:</p> <p><u>Periodon- tal disease</u> 89.5% (390 indivi- duals)</p> <p><u>Neuropathy</u> 41.3% (180 indivi- duals)</p> <p>The associa- tion between severe periodontitis and edentulism was obser- ved with the presence of diabetic neuropa- thy.</p>

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Neuropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
<p>3. Abrao et al.</p> <p>2010</p> <p>Brazil</p> <p><i>Diabetes Research and Clinical Practice</i></p>	<p>To investigate whether the risk for neuropathic foot ulceration (DM-NFUR) was associated with periodontal disease (PD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).</p>	<p><u>Cross-sectional study</u></p>	<p><u>Sample:</u> 122 individuals</p> <p><u>Men:</u> 53 (43.4%)</p> <p><u>Mean age:</u> 60.5 years (±10.50).</p>	<p>Diagnostic criteria for Periodontal Disease: <u>CPITN</u>, <u>WHO, 1997</u>.</p> <p>Classification according to the severity of PD according to the highest CPITN score in at least two of six sites. Based on presence or absence of pockets as:</p> <p>* <u>none/mild</u> CPI score “0”, CPI score “1” or CPI score “2”</p> <p>* <u>moderate/severe</u> CPI scores “3” or CPI scores “4” and Edentulous (as a consequence of PD).</p>	<p>Type 2 DM: American Diabetes Association criteria. <u>ADA, 2006</u></p> <p>Primary outcome: Diagnostic criteria for Neuropathy Diabetic: Armstrong et al., 1998 Foot examinations were performed by a single biomedical researcher, and the patients were classified according to presence or absence of risk for DM-NFUR, defined as insensitivity to the 10-g Semmes Weinstein monofilament (SW) at four or more of ten sites (nine plantar, one dorsal) on either foot.</p>	<p>OR unadjusted: <u>10.1, 95%CI: 3.7-27.8</u></p> <p>OR adjusted: <u>6.6, 95%CI: 2.3-18.8</u></p>	<p>Duration of diabetes, age, low education and dental health care.</p>	<p>Frequency: Periodontal disease <u>72.1%</u> (88 individuals)</p> <p>The results of this study suggest that risk for neuropathic foot ulceration was higher in the group with moderate/severe PD.</p>

Chart 2c - Studies that evaluated the association between Periodontitis and Microvascular Complications of Diabetes (Diabetic Nephropathy).

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Nephropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
<p>1. Yoshioka et al.</p> <p>2020</p> <p>Japan</p> <p><i>Journal of Diabetes Research</i></p>	<p>To clarify the association between oral health status and diabetic nephropathy-related indices in Japanese middle-aged men</p>	<p><u>Cross-sectional study</u></p>	<p><u>Sample (only men):</u></p> <p>66 participants</p> <p><u>Mean age:</u></p> <p>61.6 years (±2.5).</p>	<p>* <u>Oral examination data:</u></p> <p>* The number of remaining teeth;</p> <p>*</p> <p>Community Periodontal Index score (CPI):</p> <p>Score 0: periodontal pocket < 4mm;</p> <p>Score 1: periodontal pocket 4–6mm;</p> <p>Score 2: periodontal pocket ≥6mm: 2.</p> <p>Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, 2015.</p>	<p>Primary outcome: Diagnostic criteria for Nephropathy Diabetic: Glomerular Filtration Rate (eGFR) <60 ml/min/1.73 m².</p> <p>WHO, 1985.</p>	<p>CPI score x low eGFR (<60)</p> <p>OR adjusted: 3.169</p> <p>95%CI: 1.03-9.74</p>	<p>Age, CPI score, BMI, HbA1c, and neutral fat.</p>	<p>Frequency: Periodontal disease</p> <p>68.2% (45 individuals)</p> <p>Periodontal status may be related to renal function in Japanese middle-aged men.</p>

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Nephropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
<p>2. Lertpi-monchai et al.</p> <p>2019</p> <p>Thailand</p> <p><i>Journal of Clinical Periodontology</i></p>	<p>To determine sequences and magnitude of causality among periodontitis, diabetes and chronic kidney disease (CKD) by mediation analysis.</p>	<p><u>Cohort study</u></p>	<p><u>Sample:</u> 2532</p> <p><u>Men:</u> 1848 (73.0%)</p> <p><u>Mean age±SD:</u> 47.7 years (±4.9).</p>	<p>Diagnostic criteria for Periodontitis Severity: Page and Eke, 2007</p> <p>The percentage of proximal sites with <u>severe periodontitis</u> (CAL ≥5 mm) was also used to summarize periodontal status.</p>	<p>Primary outcome: Diagnostic criteria for Diabetic Nephropathy: Glomerular Filtration Rate (eGFR) = ≥60 ml/min/1.73 m².</p> <p>Levin & Stevens, 2014. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline.</p>	<p>Adjusted β = Model A β: 0.01, SE:0.002 95% CI (0.006-0.015)</p> <p>Model B β: 0.01, SE:0.003 95% CI (0.005-0.015)</p>	<p>Income, education, marital status, exercise, smoking, alcohol, obesity, NSAIDs use, HT, DLP, uric acid level, DM and periodontitis.</p>	<p>Frequency: Periodontal disease 1269 (50.1%)</p> <p>Periodontitis and diabetes had the significant direct and indirect effects via each other on increasing CKD incidence.</p>

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Nephropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
<p>3. Han et al., 2015 Korea <i>Medicine (Baltimore)</i></p>	<p>To identify high-risk subgroups by estimating an individual's probability of chronic kidney disease by applying a multivariable model of traditional and non-traditional risk factors in a representative sample of the U.S. population using the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) dataset.</p>	<p><u>Cross Sectional Study</u> Han K, Nam GE, Kim DH, Park JB, Ko Y, Roh YK, Cho KH, Park YG. Association of Periodontitis With Urinary Albumin Excretion in Korean Adults With Diabetes: The 2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2015 Oct;94(42):e1839. doi: 10.1097/MD.0000000000001839. PMID: 26496329; PMCID: PMC4620835.</p>	<p><u>Sample:</u> 5,978 <u>Men:</u> 2855 (49.8%)</p>	<p><u>Periodontal status</u> was categorized as <u>no periodontal disease</u>, <u>periodontal disease</u>, or <u>edentulous</u>. * <u>Periodontal disease:</u> one or more sites with loss of attachment ≥ 4 mm and bleeding on the same tooth. * <u>Edentulous:</u> lost all natural teeth, since periodontal disease is a major cause of edentulism in adults. Fisher, Taylor and Tlashalski, 2005.</p>	<p><u>Primary outcome:</u> Diagnostic criteria for Diabetic Nephropathy: Glomerular Filtration Rate (GFR) of 15 to 59 ml/min/1.73 m². K/DOQI, 2002</p>	<p><u>Periodontal Disease</u> x <u>CKD / Diabetic Nephropathy</u> OR unadjusted: 4.50 <u>95%CI: 3.02 6.71</u> OR adjusted: 1.60 <u>95%CI: 1.07-2.39</u></p>	<p>Age, macroalbuminuria, race/ethnicity, c-reactive protein, hypertension, diabetes duration, low income, hospitalized in past year, low HDL cholesterol, smoking status and high cholesterol.</p>	<p>Frequency: Periodontal disease 6.1% (589 individuals) This U.S. population-based study suggested the importance of considering multiple risk factors, including periodontal status, because this improves the identification of individuals at high risk for chronic kidney disease and may ultimately reduce its burden.</p>

Authors of Country of the study Periodical Published	Year of publication	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Nephropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
4. Fisher et al., United States of America <i>Journal Periodontology</i>	2009	To identify high-risk subgroups by estimating an individual's probability of chronic kidney disease by applying a multivariable model of traditional and non-traditional risk factors in a representative sample of the U.S. population using the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) dataset. And to validate the model using the standard diagnostic analyses of sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value.	<u>Cross Sectional Study</u>	Sample: 5,978 Men: 2855 (49.8%)	<u>Periodontal status</u> was categorized as <u>no periodontal disease</u> , <u>periodontal disease</u> , or <u>edentulous</u> . * Periodontal disease: one or more sites with loss of attachment ≥ 4 mm and bleeding on the same tooth. * Edentulous: lost all natural teeth, since periodontal disease is a major cause of edentulism in adults. Fisher, Taylor and Tilashalski, 2005.	Primary outcome: Diagnostic criteria for Diabetic Nephropathy: Glomerular Filtration Rate (GFR) of 15 to 59 ml/min/1.73 m ² . K/DOQI, 2002	<u>Periodontal Disease</u> x <u>CKD / Diabetic Nephropathy</u> OR unadjusted: 4.50 95%CI: 3.02-6.71 OR adjusted: 1.60 95%CI: 1.07-2.39	Age, macroalbuminuria, race/ethnicity, c-reactive protein, hypertension, diabetes duration, low income, hospitalized in past year, low HDL cholesterol, smoking status and high cholesterol.	Frequency: Periodontal disease 6.1% (589 individuals) This U.S. population-based study suggested the importance of considering multiple risk factors, including periodontal status, because this improves the identification of individuals at high risk for chronic kidney disease and may ultimately reduce its burden.

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Nephropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
5. Shultis et al. 2007 United States of America <i>Diabetes Care</i>	To investigate the effect of periodontitis on development of overt nephropathy, defined as macroalbuminuria, and end-stage renal disease (ESRD) in type 2 diabetes.	<u>Longitudinal study</u>	<p>Sample: 529 individuals</p> <p>Men: 168 (31.8%)</p> <p>Mean age: Periodontitis Group</p> <p>None/Mild: 22 (25-72)</p> <p>Moderate: 44 (25-72)</p> <p>Severe: 49 (26-77)</p>	<p>PERIODONTITIS SEVERITY: Albandar, 2005.</p> <p>*</p> <p>None/Mild Periodontitis, defined as ≥ 24 teeth, of which < 6 had 25–49% bone loss and none had $\geq 50\%$ bone loss;</p> <p>* Moderate Periodontitis, defined as ≥ 15 teeth, of which < 7 had 50–74% bone loss and < 4 had $\geq 75\%$ bone loss;</p> <p>* Severe Periodontitis, 1–14 teeth or greater bone loss than in previous categories;</p> <p>* Edentulous, the most severe manifestation of periodontitis.</p>	<p>Primary outcome: Diagnostic criteria for Diabetic Nephropathy:</p> <p>Macroalbuminuria ≥ 300 mg/g;</p> <p>or</p> <p>End-Stage Renal Disease (ESRD): renal replacement therapy due to diabetes or death from diabetic nephropathy.</p>	<p>* Macroalbuminuria</p> <p>Moderate periodontitis x Diabetic Nephropathy HRR adjusted: 2.0 95% CI: 1.2 - 3.5</p> <p>Severe periodontitis x Diabetic Nephropathy HRR adjusted: 2.1 95% CI: (1.2-3.8)</p> <p>* End-Stage Renal Disease</p> <p>Moderate periodontitis x Diabetic Nephropathy HRR adjusted: 2.3 95% CI: (0.6-8.1)</p> <p>Severe periodontitis x Diabetic Nephropathy HRR adjusted: 3.5 95% CI: (0.96-12.4)</p>	Age, sex, duration of diabetes, BMI, and current smoking.	<p>Frequency: * Periodontal disease: 59.9% (317 individuals)</p> <p>*</p> <p>None/mild Periodontitis: 20% (107 individuals)</p> <p>* Moderate Periodontitis: 38% (200 individuals)</p> <p>* Severe Periodontitis 22% (117 individuals)</p> <p>* Edentulous 20% (105 individuals)</p> <p>Periodontitis predicts the development of overt nephropathy and ESRD in individuals with little or no pre-existing kidney.</p>

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Perio- dontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Nephropathy	Associa- tion Measurement	Confoun- ding covariables	Main find- ings
6. Saremi et al. 2005 United States of America <i>Diabetes Care</i>	To examine the effect of periodontal disease on overall and CVD mortality in Pima Indians with type 2 diabetes, after accounting for the impact of common risk factors for both diseases.	<u>Prospective cohort study</u>	<u>Sample at baseline:</u> 628 Men: 222 (35,4%) <u>Mean age ± (SD):</u> No/Mild Periodontitis: 43 (±7) Moderate Periodontitis: 47 (±10) Severe Periodontitis: 55 (±11)	PERIO- DONTAL DISEASE (PD) SEVERITY: Shloss- man, 1990. * None/Mild PD , defined 15 or more teeth, a median bone loss score <50%, and median attachment loss of <1 mm; * Moderate PD , defined as 15 or more teeth, a median bone loss score of 50–75%, or a median attachment loss of 2– 5 mm; * Severe PD , less than 15 teeth or a median bone loss score of >75% or a median attachment loss of >6 mm;	Primary outcome: Diagnostic criteria for Nephropathy Diabetic: Macroalbuminuria was defined as an albumin to creatinine ratio ≥300 mg/g. Nelson et al., 1989; Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group, 1985.	-	Age, CPI score, BMI, HbA1c, and neutral fat.	Frequency: Periodontal Disease 81.0% (509 individuals) Periodontitis / Microalbuminuria: n/N (%) No/mild: 3/119 (2.5%) Moderate: 13/136 (9.6%) Severe: 31/373 (8.3%) Periodontal disease is a strong predictor of death from cardiorenal disease in those with type 2 diabetes.

Chart 2d - Studies that evaluated the association between Periodontitis and Microvascular Complications of Diabetes (Diabetic Retinopathy, Neuropathy, and Nephropathy).

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Retinopathy, Neuropathy and, Nephropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
<p>1. Albalawi et al.</p> <p>2020</p> <p>Republic of the Sudan</p> <p><i>Australasian Medical Journal</i></p>	<p>To assess the association of periodontitis with diabetic retinopathy</p>	<p><u>Cross-sectional descriptive study</u></p>	<p>Sample: 159 participants with type 2 diabetes mellitus</p> <p><u>Females:</u> 65.4%</p> <p><u>Mean age</u> ±SD: 58.13±9.96,</p>	<p>An experienced dentist diagnosed Periodontitis, according to the American Dentists Association Guidelines.</p> <p>Smiley et al., 2015</p>	<p>The diabetes complications were collected from the patient's records:</p> <p>* Retinopathy;</p> <p>* Neuropathy;</p> <p>* Nephropathy;</p> <p>* History of coronary artery disease.</p>	<p><u>Prevalence:</u></p> <p><u>Periodontal diseases:</u> 22.0%</p> <p><u>Retinopathy:</u> 34.6%</p> <p><u>Neuropathy:</u> 40.3%</p> <p><u>Nephropathy:</u> 26.4%</p> <p><u>Septic foot:</u> 2.5%</p> <p><u>Number of lost teeth:</u> 3.86±3.05.</p>	<p>Not mentioned</p>	<p>Among Individuals with and without periodontal disease, the incidence rate of the followings did not differ retinopathy, neuropathy, nephropathy, and coronary history.</p> <p>Those with periodontal disease, compared with those without, had significantly more lost teeth (P-value<0.05).</p> <p>The number of lost teeth was higher among patients with retinopathy compared to those without the disease with a significant statistical difference (P=0.044).</p>

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Perio- dontitis	Diagnosis of Outcome - Di- abetic Retinopathy, Neuropathy and Nephropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main find- ings
<p>2. Shinjo et al.</p> <p>2019</p> <p>United States of America</p> <p><i>Journal of Periodontology</i></p>	<p>To assess in an aging population with chro- nic type 1 diabetes mellitus (T1DM), a subset of the Meda- list cohort, if the par- ticipants are also protected from the deve- lopment of periodon- titis, a known compli- cation of diabetes</p>	<p><u>Cross- sectional study</u></p>	<p><u>Sample:</u> 170 indi- viduals <u>Men:</u> 86 (50.6%) <u>Mean age ± SD:</u> 64.4 years (±6.9).</p>	<p>Diagnostic criteria for Periodon- tal Disease: <u>Eke et al., 2015.</u></p>	<p><u>* Retino- pathy:</u> Early Tre- atment Diabetic Reti- nopathy Study seven- field criteria were used for determina- tion of proliferative diabetic retinopathy (PDR). <u>ETDRS report number 12, 1991</u> <u>* Neuro- pathy:</u> Michigan Neuropathy Scree- ning Instrument sco- res of ≥2 were consi- dered positive. <u>Feldman et al., 1994</u> <u>* Nephro- pathy:</u> Estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <45mL/min/1.73m². <u>Grams et al., 2013</u></p>	<p><u>* Periodontitis and Retinopathy:</u> <u>n/N (%)</u> No Periodontitis: 15/31 (50.0%) Mild: 14/25 (58.3%) Moderate: 37/91 (42.5%) Severe: 8/23 (34.8%)</p> <p><u>* Periodontitis and Neuropathy:</u> <u>n/N (%)</u> No Periodontitis: 29/31 (93.6%) Mild: 21/25 (84.0%) Moderate: 69/91 (76.7%) Severe: 19/23 (86.4%)</p> <p><u>* Periodontitis and Nephropathy:</u> <u>n/N (%)</u> No Periodontitis: 0/31 (0%) Mild: 0/25 (0%) Moderate: 10/91 (11.0%) Severe: 1/23 (4.4%)</p>	<p>Not mentio- ned.</p>	<p><u>Frequency:</u> Periodontal disease: 81.8% (139 indivi- duals)</p> <p>Medalists were protected from severe periodontitis since the usual risk factors such as glycemic control did not corre- late with severity of periodontitis. Our fin- dings indicate that the potential endogenous protective factors in the Medalist cohort against the deve- lopment of severe peri- odontitis could be rela- ted to the amelioration of chronic inflamma- tion.</p>

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study Design	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Outcome - Diabetic Retinopathy, Neuropathy and Nephropathy	Association Measurement	Confounding covariables	Main findings
<p>3. Nitta et al.</p> <p>2017</p> <p>Korea</p> <p><i>Journal of Diabetes Investigation</i></p>	<p>To explore the relationships between periodontitis and microvascular complications as well as glycemic control in type 2 diabetes patients.</p>	<p><u>Cross-sectional study</u></p>	<p><u>Sample:</u></p> <p>620 individuals</p> <p><u>Men:</u> 379 (61.1%)</p> <p><u>Mean age ± SD:</u></p> <p>* With microvascular complications</p> <p>55.1 years (±9.3)</p> <p>*</p> <p>Without microvascular complications</p> <p>52.4 years (±10.3)</p>	<p>Diagnostic criteria for Periodontal Disease:</p> <p><u>CPITN - WHO, Ainamo et al., 1982.</u></p>	<p><u>JDS, 2007</u></p> <p>* Retinopathy: presence of characteristic microvascular changes in the retina, detected by ophthalmoscopy through dilated pupils.</p> <p>* Neuropathy: presence of at least two positive findings among abnormal sensation, vibration abnormality on both sides of the ankle and ankle tendon reflex abnormality on both sides.</p> <p>* Nephropathy: presence of proteinuria or microalbuminuria in 24-h urine samples - $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$.</p>	<p>* <u>Severe Periodontitis x All Three Microvascular Complications</u></p> <p>OR Adjusted: 1.3</p> <p>95% CI: 1.1 - 1.6</p>	<p>Sex, age, diabetes duration, HbA1c and no present teeth.</p>	<p><u>Frequency:</u></p> <p>Periodontal disease:</p> <p>70.6% (221 individuals)</p> <p>The prevalence of periodontitis was significantly higher in patients with all three microvascular complications than in those without microvascular complications.</p>

Authors Year of publication Country of the study Periodical Pu- blished	Objective	<u>Study Design</u>	<u>Sample</u>	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	<u>Diagnosis of Out- come - Diabetic Retinopathy, Neu- ropathy and, Nephropathy</u>	Association Measurement	Confounding covariables	<u>Main fin- dings</u>
4. Sadze- viciene et al. 2005 Lithuania Stomatologija, Bal- tic Dental and Ma- xillofacial Journal	To analyse inflamma- tory pathology of pe- riodontal tissues in patients with dia- betes mellitus, and the relationship of this pathology with other complications caused by diabetes mellitus.	<u>Not mentioned</u>	<u>126 people with diabetes mel- litus admitted to the Clinic of Endo- crinology of the Hospital of Kaunas University of Me- dicine.</u> <u>42 males</u> <u>84 females</u> <u>Aged 16-53 years</u>	The condi- tion of periodontal tis- sues was evaluated ac- cording to the World Health orga- nization CPITN index. (WHO) Severe periodontitis: 27 subjects (CPITN in- dex 4-5); Medium pe- riodontitis: 38 individu- als (CPITN in- dex 3); Light periodon- titis: 31 individuals (CPITN index 2).	<u>The study analysed com- plications of other organs, such as neu- ropathy, nephropa- thy and retinopathy caused by diabetes mellitus. No crite- rion was mentioned to diagnosis these complications.</u>	Retinopathy was diag- nosed in patients with CPITN index 2.8±0.1, while patients with CPITN index 1.8±0.3 had no retino- pathy. Neuropathy was more common among pati- ents whose CPITN in- dex was 2.9±0.1, while the con- dition was absent in ca- ses where the CPITN in- dex was 1.8±0.2. Nephropathy was diagnosed in pati- ents whose CPITN in- dex was 3.0±0.1, and was not found in pati- ents with CPITN index 2.1±0.2.	Not mentioned	<u>Periodontitis CPITN index 2-5 was detected in 96 pati- ents.</u> <u>Gingivitis CPITN index 1 was found in 27 subjects.</u> <u>Healthy periodontal tissues 2.4% of the studied</u> <u>The obtained findings showed that microvas- cular complications were diagnosed more frequently in the pre- sence of more severe in- flammatory pathology of periodontal tissues.</u>

Chart 2e - Studies that evaluated the association between Periodontitis and Microvascular Complications of Diabetes (Diabetic Retinopathy and Nephropathy).

Authors Year of publication Country of the study Periodical Published	Objective	Study De- sign	Sample	Diagnosis of Exposure - Periodontitis	Diagnosis of Out- come - Diabetic Retinopathy and Nephropathy	Association Mea- surement	Confounding covariables	Main fin- dings
--	-----------	-------------------	--------	--	--	------------------------------	----------------------------	--------------------

<p>1. Ghadiri-Anari et al. 2019 Yazd, Iran <i>Shiraz E-Medical Journal</i></p>	<p>To assess the relationship between oral mucosal lesions and nephropathy in type 2 diabetic subjects in the Yazd province.</p>	<p><u>Analytical cross-sectional study</u></p>	<p><u>274 participants</u> <u>Male:</u> 48%</p>	<p>Periodontal status Definition: <u>Carranza's clinical periodontology textbook (2014)</u>. Periodontitis, and Gingivitis.</p>	<p><u>Diabetic nephropathy</u>: defined by the increase of the urinary excretion rate of albumin above 30 mg/g creatinine. <u>Diabetic Retinopathy</u>: was evaluated by an expert ophthalmologist - retinal specialist. <u>Retinopathy Grading</u>: * no retinopathy, * mild none proliferative diabetic retinopathy (NPDR), * moderate NPDR, * severe NPDR, and * proliferative diabetic retinopathy (PDR). <u>Participants were divided into two groups</u>: * no Retinopathy, and, * Mild, moderate, severe degrees, and PDR.</p>	<p><u>Most of the individuals suffer from at least one of the diabetic microvascular complications:</u> <u>70.8%</u> <u>* retinopathy, * nephropathy or both:</u> <u>80 diabetic individuals had no complications:</u> <u>29.2%</u></p>	<p>* <u>Nephropathy</u> * <u>Yes (N = 118) Periodontitis:</u> <u>46 (39.3%)</u> * <u>No (N = 156) Periodontitis:</u> <u>67 (42.9%)</u> * <u>Retinopathy</u> * <u>Yes (N = 130) Periodontitis:</u> <u>50 (30.5%)</u> * <u>No (N = 143) Periodontitis:</u> <u>63 (44.1%)</u></p>	<p>Presence of at least one of the oral lesions are higher than in patients with retinopathy and nephropathy compared to individuals without complications, respectively: <u>P = 0.047</u> and <u>P = 0.049</u>. Gingivitis (P = 0.049) and fissured tongue (P = 0.047) were more prevalent in retinopathic individuals compared to subjects without retinopathy.</p>
--	--	--	---	---	---	--	--	---

Chart 3 - Qualitative evaluation of cross-sectional studies according to NEWCASTLE - OTTAWA: Quality Access Scale adapted for cross-sectional studies.

AUTHOR, YEAR	SELECTION				COMPARABILITY	OUTCOME		Total
					Analyze			

AUTHOR, YEAR	SELECTION				COMPARABILITY	OUTCOME		Total
	Representativeness of the sample	Sample size	Non-respondents / lost	Exposure definition	Analyze Variable control	Evaluation of the outcome	Statistical tests	
RETINOPATHY, NEUROPATHY, AND NEPHROPATHY								
Albalawi et al., 2020								
Shinjo et al., 2019								
Nitta et al., 2017								
Sadzeviciene et al., 2005								
RETINOPATHY AND NEPHROPATHY								
Ghadiri-Anari et al., 2019								

Chart 4 - Qualitative evaluation of case-control studies according to NEWCASTLE - OTTAWA: Quality Access Scale for case-control studies.

AUTHOR, YEAR	SELECTION				COMPARABILITY	OUTCOME			otal
	Is the case definition adequate?	Representativeness of the cases	Selection of Controls	Definition of Controls	Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for cases and controls	Non-Response rate	
NEUROPATHY									
Balkaran et al., 2020	*	-	*	*	* *	*	*	-	7/9

Chart 5 - Qualitative evaluation of cohort studies according to NEWCASTLE - OTTAWA: Quality Access Scale for cohort studies.

	SELECTION		OUTCOME	
--	-----------	--	---------	--

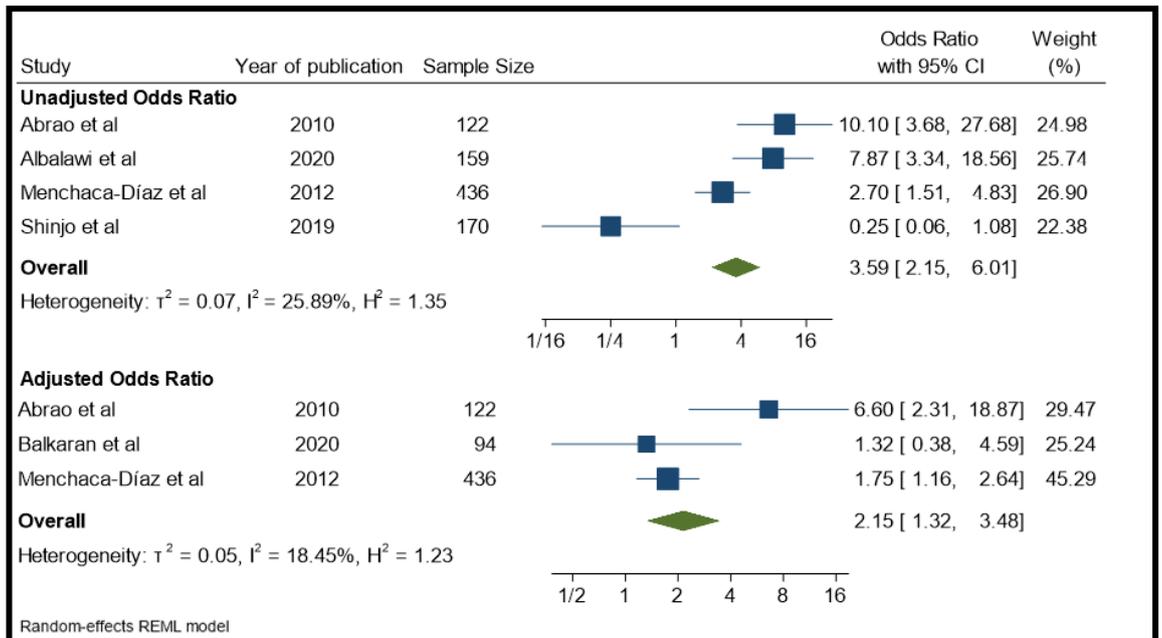


Figure 1. Forest plot of the meta-analysis with unadjusted and adjusted association measurements and its 95% confidence intervals, between periodontitis and neuropathy.

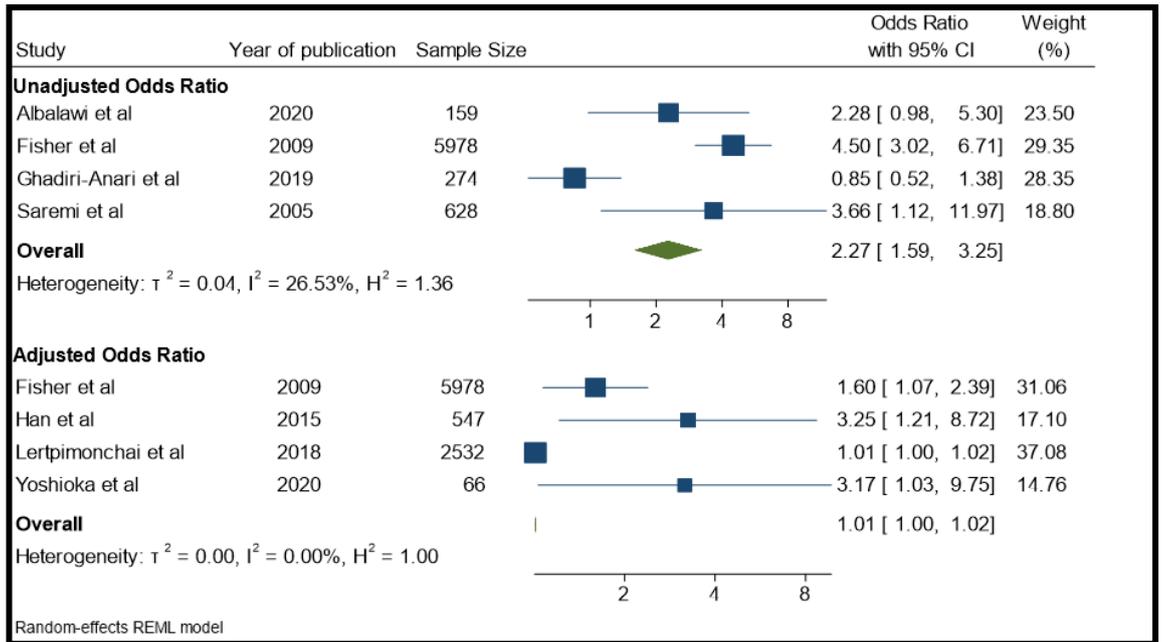


Figure 2. Forest plot of the meta-analysis with unadjusted and adjusted association measurements and its 95% confidence intervals, between periodontitis and nephropathy.

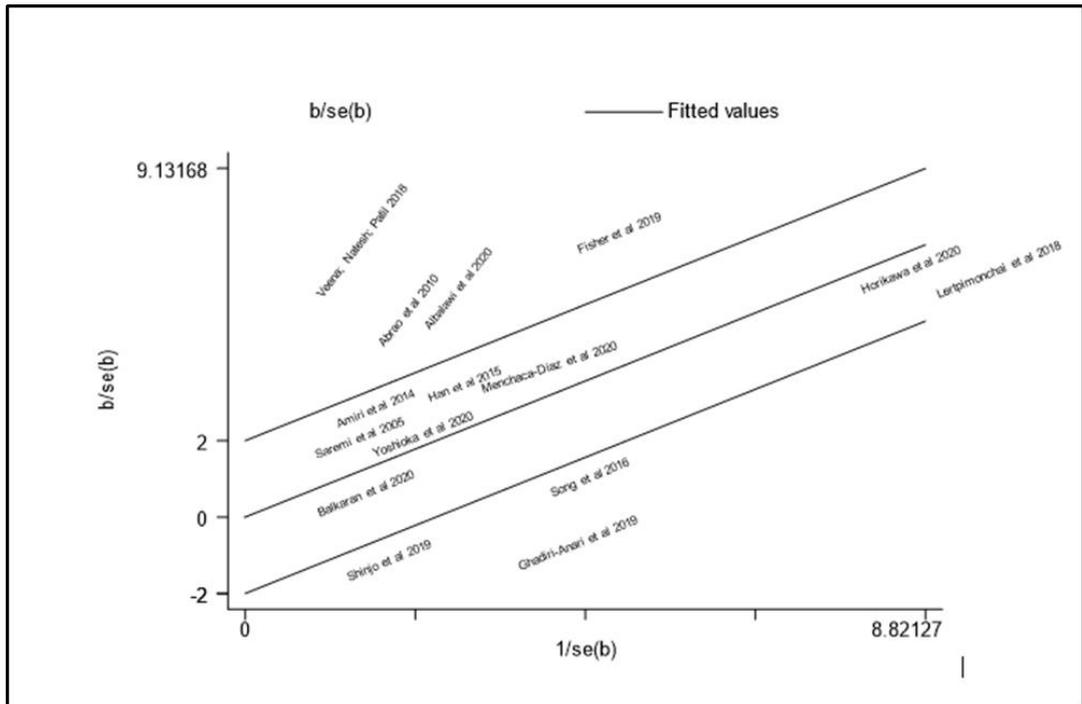


Figure 3. Heterogeneity among the studies according to the Galbraith graphic.

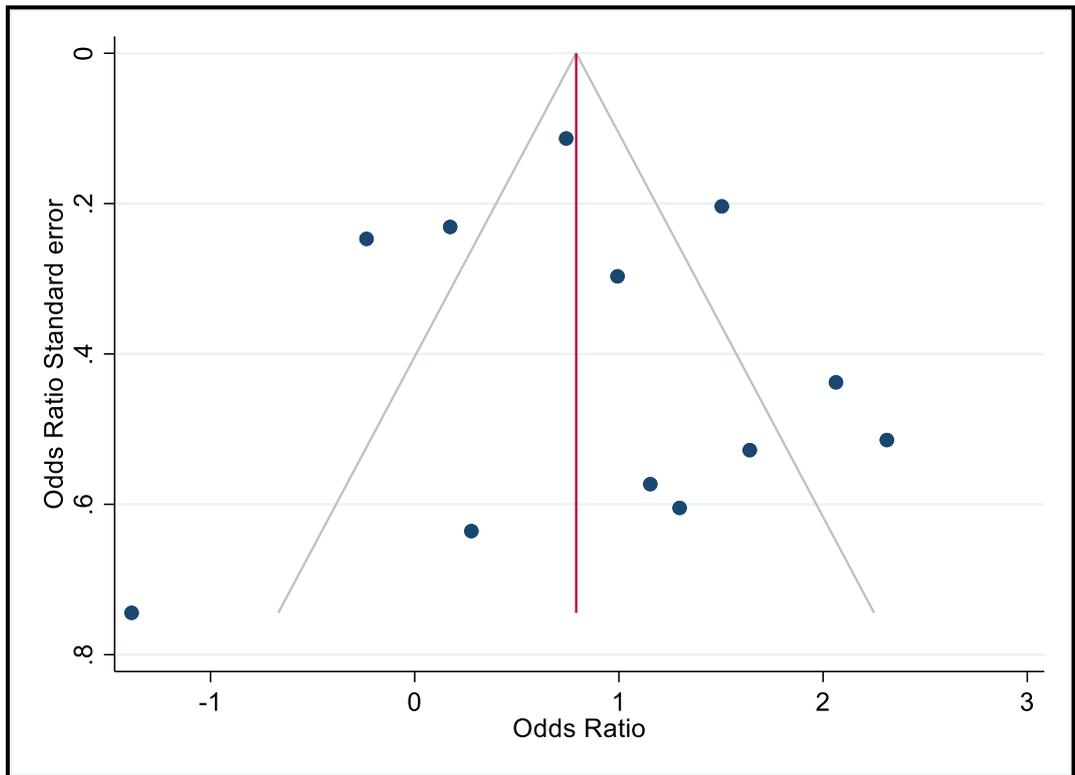


Figure 4 - Publication bias evaluated with funnel graphic.

Chart 6 - Articles excluded from the systematic review according to the exclusion criterion.

AUTHOR, YEAR	RATIONALE / CRITERION FOR EXCLUSION
Bacić et al, 1988(1)	Does not address the association investigated
Bajaj et al, 2012(2)	Does not present clear definition of periodontitis
Collin et al, 2000 (3)	Does not address the association investigated
de la Rosa et al, 2008(4)	Does not address the exposure investigated
Jivanescu et al., 2020 (5)	Poster presentation abstract
Izuora et al, 2016(6)	Does not address the exposure investigated
Jivanescu et al, 2018 (7)	Does not address the exposure investigated
Kang et al, 2017 (8)	The study included only non-Diabetes Mellitus participants
Kurihara et al., 2018 (9)	Poster presentation abstract
Moore et al, 1999 (10)	Does not address the exposure investigated
Naruishi et al, 2016 (11)	Does not address the association investigated
Noma et al, 2004 (12)	Does not present the Odds Ratio confidence interval
Nylund et al, 2018 (13)	There was no way to obtain the association measurement
Oliveira et al, 2016 (14)	Self-report periodontitis diagnosis
Rosenthal et al, 1988 (15)	There was no way to obtain the association measurement
Roy et al., 2018 (16)	Poster presentation abstract
Rylander et al, 1987 (17)	Does not address the exposure investigated
Safkan-Seppälä et al, 1992 (18)	Does not address the exposure investigated
Song et al, 2017(19)	Does not address the exposure investigated
Teratani et al, 2013 (20)	Does not address the exposure investigated
Tervonen et al, 1997 (21)	There was no way to obtain the association measurement
Thorstensson et al, 1996 (22)	Does not address the association investigated.
Vlad et al, 2017 (23)	Does not address the outcome investigated
Widén et al, 2020 (24)	The study is a series of cases

ARTIGO 2

ARTIGO 2

A Periodontite e seus níveis de gravidade moderado e grave são Fatores Associados à Dislipidemia.

Periodontitis and its Severity Levels Moderate and Severe are Factors Associated with Dyslipidemia.

Michelle Teixeira Oliveira¹, Simone Seixas da Cruz[†], Eneida de Moraes Marcílio[‡]
Cerqueira, Isaac Suzart Gomes Filho[‡]

Corresponding author: Prof. Isaac Suzart Gomes Filho – Avenida Getúlio Vargas, 379, Centro, Feira de Santana, Bahia, Brazil. Zip Code: 44025-010. Telephone number/fax: 55 75 3623-0661; e-mail: isuzart@gmail.com (fax number and e-mail can be published).

Word count: 5.853 words.

Number of tables: 04 tables.

Number of references: 52 references.

Running title: Periodontitis associated with Dyslipidemia.

Summary: The results showed that individuals with diagnosis of dyslipidemia have a higher frequency of periodontitis, especially its severity levels moderate and severe, when compared to those without periodontitis.

¹ Department of Health, Feira de Santana State University, Feira de Santana, Bahia, Brazil.

[†] Department of Health, Feira de Santana State University, Feira de Santana, Bahia, Brazil; Health Sciences Center, Federal University of Recôncavo of Bahia, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brazil.

[‡] Department of Health, Feira de Santana State University, Feira de Santana, Bahia, Brazil.

RESUMO

Introdução: A dislipidemia é fator de risco para as principais doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e a periodontite também tem sido um fator associado a essas DCNT: doenças cardiovasculares, diabetes, câncer e doenças respiratórias crônicas. Este estudo investigou se existe associação entre a periodontite, seus níveis de gravidade, e a dislipidemia.

Materiais e Métodos: Um estudo transversal foi realizado entre usuários dos serviços de saúde pública em Feira de Santana, Bahia, Brasil. Avaliação da condição periodontal foi conduzida por meio de exame bucal completo para diagnóstico de periodontite e seus níveis de gravidade, empregando a definição do Centro de Prevenção e Controle de Doenças e da Academia Americana de Periodontia. A avaliação lipídica foi feita empregando dados sobre os biomarcadores sistêmicos e o diagnóstico de dislipidemia foi estabelecido de acordo com as Diretrizes de Avaliação e Tratamento do Risco Cardiovascular da Organização Mundial de Saúde (2020). Peso, altura, medida da circunferência da cintura e pressão arterial foram aferidos e fatores gerais: socioeconômico-demográficos, comportamento de estilo de vida, condições de saúde geral e bucal dos participantes foram coletados por meio de entrevista. Análises hierarquizada e de regressão logística da associação entre a periodontite, seus níveis de gravidade, e a dislipidemia foram realizadas e a Odds Ratio (OR), bruta e ajustada, e intervalos de confiança a 95% (IC95%) foram estimados. As covariáveis nível de escolaridade, consumo de bebida alcoólica, nível glicêmico, índice de massa corporal, doença cardiovascular, idade, sexo e raça foram utilizados como confundidores.

Resultados: Dos 1.011 indivíduos examinados, 75,17% tiveram o diagnóstico de dislipidemia, 84,17% de periodontite, sendo 0,2% com nível de gravidade leve, 48,56% moderado e 35,41% grave. A associação entre periodontite e dislipidemia se manteve em todos os níveis da análise hierarquizada e na modelagem de regressão múltipla, os achados mostraram que as ocorrências da dislipidemia no grupo com periodontite, e seus níveis moderado e grave, foram, respectivamente, 14%, 30% e 16% maiores em comparação àqueles sem a periodontite (OR_{ajustada}= 1,14, IC95%: 1,01-1,30; OR_{ajustada}= 1,30, IC95%: 1,14-1,49 e OR_{ajustada}= 1,16, IC95%: 1,01-1,34).

Conclusões: Os principais achados mostraram existir associação positiva entre a periodontite, seus níveis de gravidade moderado e grave, e a dislipidemia, porém não sugerem possível efeito dose resposta nessa associação. Entretanto, chamam a atenção para o cuidado geral do indivíduo, que deve incluir o seu status periodontal, pois ele pode ter um papel relevante no controle metabólico da condição de saúde sistêmica.

PALAVRAS-CHAVE: periodontite, dislipidemia, doença periodontal, saúde pública, epidemiologia.

ABSTRACT

Background: Dyslipidemia is a risk factor for the main chronic non-communicable diseases (CNCD) and periodontitis has also been a factor associated with these CNCD: cardiovascular diseases, diabetes, cancer and chronic respiratory diseases. This study investigated whether there is an association between periodontitis, its severity levels, and dyslipidemia.

Methods: A cross-sectional study carried out among users of public health services in Feira de Santana, Bahia, Brazil assessed periodontal condition by means of a complete oral examination to diagnose periodontitis and its levels of severity using the definition of the Center for Disease Prevention and Control and the American Academy of Periodontics. Lipid evaluation used data on systemic biomarkers and the diagnosis of dyslipidemia was established according to the Guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk of the World Health Organization (2020). Weight, height, waist circumference and blood pressure were measured and socioeconomic-demographic, lifestyle behavior factors, general and oral health conditions of the participants were collected through interviews. Hierarchical and logistic regression analyzes performed of the association between periodontitis, its severity levels, and dyslipidemia, estimated the Odds Ratio (OR), unadjusted and adjusted, and 95% confidence intervals (95% CI). The covariables used as confounders were schooling level, alcoholic beverage consumption, glycemic level, body mass index, cardiovascular disease, age, sex and race.

Results: Of the 1,011 individuals examined, 75.17% were diagnosed with dyslipidemia, 84.17% with periodontitis, 0.2% with mild severity, 48.56% moderate and 35.41% severe. The association between periodontitis and dyslipidemia was maintained at all levels of hierarchical analysis and in the multiple regression modeling, the findings showed that the occurrences of dyslipidemia in the group with periodontitis, and its moderate and severe levels, were, respectively, 14%, 30% and 16% higher compared to those without periodontitis (adjusted OR = 1.14, 95%CI: 1.01-1.30; adjusted OR = 1.30, 95%CI: 1.14-1.49 and adjusted OR = 1.16, 95%CI: 1.01-1.34).

Conclusions: The main findings showed a positive association between periodontitis, its severity levels moderate and severe, and dyslipidemia, but they do not suggest a possible dose-response effect in this association. However, they call attention to the individual's general care, which must include periodontal condition, as it may have a relevant role in the metabolic control of the systemic health condition.

KEY WORDS: periodontitis, dyslipidemia, periodontal disease, public health, epidemiology.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal é o resultado de uma resposta inflamatória intensa no hospedeiro ao biofilme bacteriano disbiótico que se deposita sobre os dentes. Em indivíduos que apresentam fatores de risco que os tornam suscetíveis, uma gengivite inicial pode progredir para periodontite, além de tornar a destruição dos tecidos periodontais mais ou menos grave⁽¹⁾.

A periodontite compartilha determinantes sociais e fatores de risco com doenças cardiovasculares, diabetes, câncer e doenças respiratórias crônicas, principais doenças crônicas não transmissíveis que causam cerca de dois terços das mortes, como também, está associada a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas e causas específicas^(2,3).

Achados de levantamentos epidemiológicos tem apresentado o impacto da periodontite na condição de saúde sistêmica, evidenciado a sua associação com as enfermidades supramencionadas⁽⁴⁾. Dentre essas doenças, destaca-se também a dislipidemia que é um importante fator no desenvolvimento de complicações macrovasculares, devido às suas propriedades aterogênicas, sendo relacionadas às doenças cardiovasculares⁽⁵⁾. Ademais, é um dos mecanismos patogênicos que desempenha papel na progressão das complicações diabéticas⁽⁶⁾. A adiposidade visceral, resistência à insulina e excesso de fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para a corrente sanguínea são fatores relevantes no desenvolvimento desse perfil lipídico específico.

Vários mecanismos explicam a plausibilidade biológica da possível relação entre a periodontite e a dislipidemia, uma vez que as interações entre infecção/inflamação e lipídios/lipoproteínas são complexas e podem ser bidirecionais⁽⁷⁾. De início, como parte da resposta imune inata, as lipoproteínas podem neutralizar o lipopolissacarídeo bacteriano ao acelerar sua depuração do plasma, redirecionando-o para longe dos monócitos e macrófagos, diminuindo a ativação das células imunológicas e reduzindo a concentração de citocinas, atenuando assim a toxicidade desses lipopolissacarídeos⁽⁸⁾. Por outro lado, a dislipidemia crônica é deletéria e sugere-se que a infecção periodontal promova a lipólise e subsequente regulação positiva dos triglicerídeos circulantes⁽⁹⁾.

Diante da importância desses agravos à saúde, este estudo investigou se existe associação entre a periodontite, seus níveis de gravidade, e a dislipidemia, pois foram encontrados poucos estudos com poder suficiente para se afirmar da associação entre os eventos⁽¹⁰⁻¹²⁾. Ademais, sabe-se que a periodontite grave é a sexta doença humana mais comum e estima-se que comprometa 9,8% da população adulta global⁽¹³⁾. A dislipidemia, além de enfermidade relevante em nível de saúde pública, é fator de risco para as mais frequentes doenças crônicas não

transmissíveis⁽¹⁴⁾ e atinge indivíduos de todas as camadas socioeconômicas, sendo mais frequente naqueles grupos vulneráveis, tais como de nível de escolaridade e renda familiar baixos^(15,16).

MATERIAL E MÉTODO

Desenho do estudo

Este estudo transversal, realizado na cidade de Feira de Santana, Bahia, Brasil, nos anos de 2017 a 2019, foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Feira de Santana e todos os indivíduos que participaram da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de elegibilidade incluíram usuários de unidades básicas de saúde e dos serviços do Centro de Atendimento ao Hipertenso e ao Diabético (CADH), de ambos os sexos e maiores de 18 anos. Os critérios de exclusão compreenderam indivíduos com diagnóstico de neoplasia, gestantes, HIV positivos, alterações sistêmicas que necessitassem de antibiótico terapia profilática prévia ao exame periodontal, uso contínuo prolongado de anti-inflamatórios nos 6 meses anteriores ao exame, com menos de 4 dentes, terapia periodontal prévia e uso de antibiótico 6 meses antes do exame.

Procedimentos de coleta de dados.

Fatores socioeconômico-demográficos, de comportamento do estilo de vida e sobre as condições de saúde geral e bucal dos participantes foram coletados por meio de entrevista.

Os dados relativos aos biomarcadores séricos sistêmicos dos indivíduos foram levantados dos prontuários dos serviços de saúde. Quando os resultados dos biomarcadores ultrapassavam mais de três meses da coleta dos dados clínicos, o indivíduo foi encaminhado para o laboratório de análise clínica de referência da pesquisa para realização dos seguintes exames: hemograma completo, colesterol total, colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), triglicerídeos, glicemia em jejum, hemoglobina glicada e proteína C reativa.

Com o emprego do esfigmomanômetro e estetoscópio calibrados (BIC - São Paulo, Brasil), a pressão arterial (PA) foi medida três vezes, com uma pausa de 1 minuto entre as medições, em ambiente calmo, após pelo menos dez minutos na posição sentada. A PA final foi calculada como a média aritmética das duas últimas medições⁽¹⁷⁾.

Medidas antropométricas também foram coletadas. A circunferência da cintura, ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, foi medida com uma fita métrica inextensível e o indivíduo posicionado de forma ereta, abdômen relaxado, com os braços ao lado do corpo e os pés juntos, pelo emprego de uma fita métrica inextensível⁽¹⁸⁾. Com o emprego de balança digital antropométrica (Filizola - São Paulo, Brasil), o peso corporal foi coletado. E com o emprego de um estadiômetro acoplado à parede, a altura foi coletada. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi obtido empregando os dados de altura e peso⁽¹⁹⁾.

A condição bucal foi avaliada por um dentista, previamente treinado. Os seguintes descritores clínicos periodontais foram coletados. A profundidade de sondagem compreendeu a medida da margem gengival até a região mais profunda alcançada pela sonda⁽²⁰⁾. A recessão gengival foi registrada pela distância entre a junção cimento-esmalte e a margem gengival⁽²¹⁾. O nível de inserção clínica resultou da somatória dos valores da profundidade de sondagem com a recessão gengival em cada sítio⁽²¹⁾. O índice de sangramento à sondagem foi calculado após a observação de sangramento até 10 segundos após o exame de profundidade de sondagem⁽²²⁾. Para coleta dessas medidas, seis sítios por dente foram avaliados: mesio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, médio-lingual, disto-lingual, com exceção dos terceiros molares. O índice de placa visível foi coletado em quatro sítios por dente, mesial, distal, vestibular, palatino/lingual, empregando uma sonda para confirmar a presença do biofilme sobre a superfície dentária⁽²³⁾.

Periodontite e níveis de gravidade da periodontite – Fator de Exposição

Os participantes foram agrupados de acordo com o diagnóstico de periodontite em grupo com periodontite e grupo sem periodontite, e segundo o nível de gravidade da periodontite em quatro grupos: grupo com periodontite leve, grupo com periodontite moderada, grupo com periodontite grave e grupo sem periodontite. Para tanto, o critério de diagnóstico de periodontite do Centro de Prevenção e Controle de Doenças e Academia Americana de Periodontia (CDC/AAP) dos Estados Unidos da América foi utilizado^(24,25).

Dislipidemia - Variável Efeito

O participante teve o diagnóstico de dislipidemia quando pelo menos um dos biomarcadores descritos a seguir se mostraram alterados e/ou se o indivíduo fizesse uso contínuo de medicação específica para controle de distúrbios lipídicos: Colesterol total ≥ 190 mg/dL; Colesterol-LDL ≥ 130 mg/dl; Colesterol HDL, em homens ≤ 40 mg/dL e em mulheres ≤ 50 mg/dL; Triglicérides

≥ 150 mg/dl⁽²⁶⁾. Desse modo, os participantes foram classificados em: grupo com dislipidemia e grupo sem dislipidemia.

Modelo teórico-conceitual e seus níveis hierárquicos

A distribuição nos níveis hierárquicos distal, intermediário e proximal dos fatores investigados foi realizada segundo modelo teórico-conceitual de determinação social da saúde^(27,28). O nível hierárquico distal foi composto pelos fatores socioeconômicos, tais como: nível de escolaridade (em anos de estudo), ocupação (ter emprego ou não/aposentado), renda familiar (em salários mínimos), densidade domiciliar (número de pessoas no domicílio) e estado civil (ter companheiro ou não).

O nível hierárquico intermediário compreendeu os fatores relacionados às condições de saúde geral e bucal, comportamentos de estilo de vida. IMC (<25 kg/m² ou ≥ 25 kg/m²), circunferência da cintura (<102 ou < 88 cm, ou ≥ 102 ou ≥ 88 cm, homens e mulheres, respectivamente), pressão arterial (<85 ou <130 mmHg, ou ≥ 85 ou ≥ 130 mmHg), glicemia em jejum (≤ 99 mg/dL ou >99 mg/dL), consulta com o dentista no último ano (sim ou não), número de escovação dentária ao dia (≥ 3 vezes ou ≤ 2 vezes), e uso do fio dental ≥ 1 vez ao dia (sim ou não), prática de atividade física (sim ou não), hábito de fumar (sim, fumante/ex-fumante, ou não) e consumo de bebida alcoólica (sim, bebe/já bebeu, ou não). A presença ou não das seguintes enfermidades foi considerada: hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença hepática, doença renal e síndrome metabólica⁽²⁹⁾.

O nível hierárquico proximal foi composto pelos fatores demográficos: idade (em anos), raça/cor (branco e não branco) e sexo (masculino e feminino).

Procedimentos de análise estatística

A análise dos dados empregou a versão 15 do programa estatístico STATA (Data Analysis and Statistical Software). Para a estimativa do tamanho mínimo da amostra, os parâmetros de nível de confiança a 95%, poder do estudo de 80% e razão de 1:1 entre exposição e não exposição foram empregados. Com uma frequência de dislipidemia de 61,3% para o grupo não exposto a periodontite e uma frequência de dislipidemia de 38,7% para o grupo exposto a periodontite⁽¹⁰⁾, o número mínimo de indivíduos estimado para compor os grupos foi de 85 cada. Com acréscimo de 20% para possível ajuste por confundidores e distribuição segundo a gravidade da periodontite, um tamanho mínimo de amostra calculado foi de 204 participantes.

Análise descritiva foi realizada da periodontite, os níveis de gravidade leve, moderado e grave da periodontite, e da dislipidemia, empregando frequências simples e relativas e medidas de tendência central e de dispersão para as covariáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Os grupos, exposto e não exposto/ efeito e não-efeito, foram comparados por meio da análise bivariada, empregando o teste Qui-quadrado de Pearson, segundo a distribuição das covariáveis e nível de significância de 0,05.

A análise hierarquizada da associação entre a periodontite e a dislipidemia foi realizada após seleção dos fatores segundo a sua importância epidemiológica e construção de um modelo teórico-conceitual sobre a temática. Com o emprego do coeficiente de correlação de Pearson, por meio da matriz de variância, a avaliação de colinearidade entre as covariáveis foi realizada para melhor seleção dos confundidores. Desse modo, no primeiro bloco - nível hierárquico distal, os fatores socioeconômicos, nível de escolaridade e renda familiar, foram avaliados no modelo. No bloco seguinte - nível hierárquico intermediário, os fatores relativos ao comportamento de estilo de vida e condição de saúde, consumo de bebida alcoólica, doença cardiovascular, índice de massa corporal e glicemia em jejum, foram testados. No último bloco - nível hierárquico proximal, os fatores demográficos, idade, sexo e raça/cor da pele, foram testados.

Por meio da análise estratificada e modelagem de regressão logística, a associação entre os níveis de gravidade da periodontite e dislipidemia foi estimada, se obtendo as Odds Ratio (OR) brutas e ajustadas, seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%), com nível de significância de 5%. Para tanto, os seguintes modelos estatísticos entre a enfermidade periodontal e a dislipidemia foram empregados: sem periodontite *versus* periodontite, sem periodontite *versus* periodontite leve, sem periodontite *versus* periodontite moderada, e sem periodontite *versus* periodontite grave.

Ainda com base em um modelo teórico-conceitual de causalidade entre as exposições e o desfecho, e também proveniente da análise de níveis hierárquicos, a seleção dos confundidores foi realizada para a análise de regressão múltipla. Desse modo, os seguintes fatores foram selecionados para o modelo ajustado de associação entre a periodontite e a dislipidemia: nível de escolaridade, consumo de bebida alcoólica, nível glicêmico, índice de massa corporal, doença cardiovascular, idade, sexo e raça. Para os modelos dos níveis de gravidade da periodontite e dislipidemia, a quantidade de confundidores foi estabelecida de acordo com o número de indivíduos para cada modelo.

Além disso, o teste da razão de máxima verossimilhança ($P < 0,05$) foi utilizado para a análise das covariáveis modificadoras de efeito e para a confirmação de presença de covariáveis confundidoras com o emprego da estratégia *backward*, sendo considerada confundidora aquela

que produziu uma alteração na medida de associação de no mínimo 10%. Não foram encontrados modificadores de efeito. Procedimentos específicos na análise de dados foram usados, utilizando-se um fator de ponderação do tamanho amostral para correção do cálculo do intervalo de confiança⁽³⁰⁾.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 1.011 indivíduos, com idade média \pm desvio padrão (dp) de $53,15 \pm 14,63$ anos, mediana de 54 anos, intervalos interquartis de 43 e 65 anos, idade mínima de 18 e máxima de 89 anos, sendo 679 mulheres e 332 homens. A dislipidemia foi diagnosticada em 75,17% (760) dos participantes e a periodontite em 84,17% (851), sendo 0,2% (2) periodontite leve, 48,56% (491) periodontite moderada e 35,41% (358) periodontite grave.

Dentre as principais características dos participantes, as que se mostraram com diferença estatisticamente significante ($p \leq 0,05$) tanto entre os grupos com e sem periodontite como entre aqueles com e sem diagnóstico de dislipidemia foram: idade, nível de escolaridade, ocupação profissional no momento da coleta de dados, hábito de fumar, diabetes mellitus, hipertensão arterial, diagnóstico de síndrome metabólica, glicemia em jejum e pressão arterial (Tabelas 1 e 2).

O consumo de bebida alcoólica ($p=0,05$), uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia ($p=0,03$), índice de massa corporal ($p=0,01$) e circunferência da cintura ($p<0,01$) apresentaram diferença apenas para os grupos com e sem periodontite. As covariáveis que definem o critério de diagnóstico da dislipidemia, tais como: colesterol total, HDL, LDL, HDL, VLDL e triglicérides, também mostraram diferença estatisticamente significante entre os participantes com e sem periodontite (Tabela 1).

O sexo ($p<0,01$), raça/cor da pele ($p<0,01$), renda familiar ($p=0,02$), densidade domiciliar ($p=0,03$) e consulta com o dentista no último ano ($p<0,01$) apresentaram diferença estatisticamente significante entre os grupos com e sem dislipidemia. A ocorrência de dislipidemia foi maior nos indivíduos com diagnóstico de periodontite quando comparados àqueles sem periodontite (76,03% versus 70,63%). Do mesmo modo, houve diferença estatisticamente significante, com maior ocorrência da dislipidemia nos participantes com periodontite moderada ($<0,01$) e grave ($<0,01$) quando comparados àqueles sem a doença bucal (Tabela 2).

A associação entre periodontite e dislipidemia se mostrou positiva e estatisticamente significante em todos os níveis hierárquicos (Tabela 3). No nível hierárquico distal, nível de escolaridade e renda familiar foram os fatores selecionados como confundidores para compor

o bloco I. A medida de associação estimou que a ocorrência dos indivíduos com periodontite terem dislipidemia foi 23% maior que entre aqueles sem a periodontite ($OR_{ajustada} = 1,23$, IC95%; 1,09-1,40). No segundo nível - bloco II, os fatores consumo de bebida alcoólica, doença cardiovascular, índice de massa corporal e glicemia em jejum foram selecionadas como representantes do nível hierárquico intermediário, juntamente com o nível de escolaridade, incorporada pela sua importância epidemiológica na temática, dentre aquelas do bloco anterior. Neste modelo, a frequência de dislipidemia naqueles com periodontite foi 15% maior que naqueles sem periodontite ($OR_{ajustada} = 1,15$, IC95%: 1,01-1,31). Para o nível hierárquico proximal, os fatores idade, sexo e raça/cor da pele foram os escolhidos. E para compor o bloco III, o modelo final ainda incorporou todos os outros fatores do bloco II. Desse modo, a ocorrência da dislipidemia no grupo com periodontite foi 14% maior em comparação àqueles sem a referida doença bucal ($OR_{ajustada} = 1,14$, IC95%: 1,01-1,30).

As associações entre os níveis de gravidade da periodontite, moderado e grave, e a dislipidemia se mostraram positivas, tanto nos modelos brutos quanto nos ajustados. Na regressão múltipla, a ocorrência dos participantes com periodontites moderada e grave terem dislipidemia foi de, respectivamente, 30% e 16% maior que entre aqueles sem a periodontite ($OR_{ajustada} = 1,30$, IC95%; 1,14-1,49 e $OR_{ajustada} = 1,16$, IC95%; 1,01-1,34).

DISCUSSÃO

Os achados mostraram existir associação positiva entre a periodontite, seus níveis de gravidade moderado e grave, e a dislipidemia. Os achados da associação entre a periodontite e a dislipidemia estão de acordo com estudos prévios sobre o tema⁽¹⁰⁻¹²⁾ selecionados pelo poder do estudo, influenciado principalmente pelo tamanho suficiente da amostra. As demais investigações apresentaram amostras ≤ 160 participantes e não foram consideradas para comparação⁽³¹⁻³⁷⁾. Quanto à associação positiva entre os níveis de moderado e grave de periodontite e dislipidemia, não foram identificados trabalhos que avaliaram seus participantes de acordo com o nível de gravidade da condição periodontal.

A plausibilidade biológica da associação entre a periodontite e a dislipidemia sofre a influência dos inúmeros fatores de risco que modificam a resposta do hospedeiro ao processo da infecção periodontal, expressando-se de forma variada e complexa^(38,39). A microbiota periodontal disbiótica produz toxinas e um desafio intenso ao mecanismo imuno-inflamatório do hospedeiro. Desse modo, vários mediadores inflamatórios, dentre eles interleucina (IL) -1 α e

IL-1 β , IL-6, fator de necrose tumoral, prostaglandina E₂ e metaloproteinases de matriz são expressos nos tecidos periodontais inflamados. E dependendo do curso da doença e de diversos fatores, a infecção periodontal pode entrar na corrente sanguínea, por meio desses mediadores e alguns dos seus patógenos, ligando a periodontite com condições/doenças sistêmicas, a exemplo da dislipidemia, por vias inflamatórias crônicas comuns, desencadeando um aumento na carga inflamatória sistêmica^(03, 40-43).

A dislipidemia é fator importante no desenvolvimento de complicações macrovasculares, a exemplo das doenças cardiovasculares, devido às suas propriedades aterogênicas⁽⁵⁾. Muito embora, inicialmente ela seja benéfica para o hospedeiro, a dislipidemia crônica é deletéria e está associada a muitas outras enfermidades. Essas alterações lipoprotéicas e lipídicas induzidas por infecção/inflamação podem resultar de um aumento da secreção de lipoproteína de densidade muito baixa, lipólise do tecido adiposo, aumento da síntese de ácido graxo hepático de novo, de uma oxidação de ácido graxo reduzida e uma depuração secundária de lipoproteína de densidade muito baixa para diminuir a lipase de lipoproteína e apolipoproteína-E⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Desse modo, o mecanismo de atuação da infecção periodontal é de promoção da lipólise no tecido adiposo e subsequente aumento da produção dos triglicerídeos circulantes⁽⁹⁾.

Esse conjunto de mecanismos visa explicar essa associação, porém devido as características do desenho deste estudo de corte transversal, não é possível se estabelecer com os achados uma relação de causa e efeito entre a periodontite e a dislipidemia, representando uma limitação desta investigação.

Outro fator limitante foi a redução do tamanho da amostra para os modelos de associação entre os níveis de gravidade moderado e grave da periodontite e a dislipidemia, tornando necessária a redução do número de confundidores nas modelagens para evitar o superajustamento, bem como a impossibilidade de se estimar a associação entre o nível leve da periodontite e dislipidemia devido ao pequeno número de indivíduos com diagnóstico desta condição periodontal de menor gravidade. O confundimento residual é outra limitação, uma vez que não se pode excluir a possibilidade de fatores que não foram mensurados ou ainda são desconhecidos sobre o tópico.

Dentre os avanços, o diagnóstico da dislipidemia no estudo foi realizado de acordo com as Diretrizes de Avaliação e Tratamento do Risco Cardiovascular⁽²⁶⁾, recentemente publicada pela Organização Mundial de Saúde (2020), para prevenção das doenças cardiovasculares que emprega os pontos de cortes mais atualizados como valores de referência para os lipídios. Dos trabalhos que investigaram sobre o tema, não foram encontrados estudos que empregaram esse

mesmo critério e essa diferença na escolha pode ter influenciado na comparabilidade dos achados entre os estudos prévios.

Outra fortaleza do estudo foi o emprego do critério para definir a periodontite e seus níveis de gravidade, com o exame da condição periodontal por meio da avaliação de seis sítios em todos os dentes, evitando erros de classificação, a exemplo da superestimação ou subestimação da frequência da periodontite^(24,25). Dos estudos empregados sobre o tema para comparar com os achados da presente investigação, todos utilizaram o exame de boca parcial, realizando o diagnóstico de periodontite por meio de dentes índices⁽¹⁰⁻¹²⁾. Embora uma nova definição para periodontite tenha sido publicada em 2018, ela não foi usada pois a coleta dos dados da presente investigação foi realizada anteriormente à publicação da nova classificação⁽⁴⁷⁾.

Nos procedimentos de análise dos dados, a avaliação hierarquizada da associação principal, proporcionou a seleção dos fatores confundidores com o emprego de um modelo teórico-conceitual elaborado para a associação entre periodontite e dislipidemia, favorecendo a escolha das melhores covariáveis confundidoras para a modelagem final. Essa estratégia tem a vantagem de promover condições semelhantes na seleção de confundidores entre os níveis hierárquicos distal, intermediário e proximal tornando a medida de associação cada vez mais precisa^(48,49). Por fim, a análise hierárquica proporcionou a seleção dos melhores confundidores para a modelagem final, com o objetivo de neutralizar a influência na exposição e no desfecho.

A periodontite e a dislipidemia são mais frequentes com o avançar da idade^(12,31,37), entre pessoas do sexo masculino⁽¹²⁾, da raça/cor da pele não branca⁽¹²⁾, estão associados a doença cardiovascular^(5,50), a indivíduos com sobrepeso/obesidade⁽⁵⁰⁾ e com nível glicêmico compatível com diabetes^(6,11,36). Além disso, quanto menor o nível de escolaridade maior é a ocorrência da periodontite e da dislipidemia^(51,52).

Em relação à generalização dos achados, estes são representativos de grupos populacionais com características gerais e condições semelhantes à população da amostra do presente estudo.

CONCLUSÃO

Os achados finais mostraram existir associação positiva entre a periodontite, seus níveis de gravidade moderado e grave, e a dislipidemia. Embora dois níveis de gravidade da periodontite se mostraram associados, a diferença na magnitude das medidas não foi suficiente para sugerir possível efeito dose resposta nessa associação. Este fato demonstra a necessidade de estudos adicionais sobre o tema com amostras ainda maiores e critérios metodológicos que melhorem cada vez mais a validade interna dos estudos. Entretanto, chamam a atenção para o

cuidado geral do indivíduo, incluindo o seu status periodontal, pois ele parece ter um papel relevante no controle metabólico da condição de saúde sistêmica.

AGRADECIMENTOS

REFERÊNCIAS

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(Suppl 20):S162-70. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 37(Suppl 1):S81-90. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
3. Romandini M, Baima G, Antonoglou G, Bueno J, Figuero E, Sanz M. Periodontitis, Edentulism, and Risk of Mortality: A Systematic Review with Meta-analyses. *J Dent Res*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520952401>
4. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol* 2000. 2020; 83:7–13. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12344>
5. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014; 63:1469–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.010>
6. Bardini G, Rotella CM, Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and beta-cell dysfunction on microand macrovascular complications. *Rev Diabet Stud*. 2012; 9:82–93. DOI: <https://doi.org/10.1900/rds.2012.9.82>
7. Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol* 2000. 2020; 83:125-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12326>
8. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr*. 2005; 24(1):16-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.08.004>
9. Nakarai H, Yamashita A, Takagi M, Adachi M, Sugiyama M, Noda H, et al. Periodontal disease and hypertriglyceridemia in Japanese subjects: potential association with enhanced lipolysis. *Metabolism*. 2011; 60(6):823-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.07.034>
10. Han SJ, Yi YJ, Bae KH. A associação entre periodontite e dislipidemia de acordo com tabagismo e uso nocivo de álcool em uma amostra representativa de adultos coreanos. *Clin Oral Investig* . 2020; 24(2):937-44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02989-8>
11. Lee MH, Kim HC, Ahn SV, Hur NW, Choi DP, Park CG, et al. Prevalence of Dyslipidemia among Korean Adults: Korea National Health and Nutrition Survey 1998-2005. *Diabetes Metab J*. 2012; 36:43-55. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.1.43>
12. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y: On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001; 28(9):865-8. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.028009865.x>

13. Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, Bailey J, Abreu LG, Alipour V, et al. Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions from 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease 2017 study. *J Dent Res*. 2020; 99(4):362–73. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520908533>
14. Casado L, Vianna LM, Thuler LCS. Fatores de risco para Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 2009 [cited 2020 Set 12]; 55(4):379-88. Available from: https://www.researchgate.net/publication/288630193_Fatores_de_risco_para_doencas_cronicas_nao_transmissiveis_no_Brasil_Uma_Revisao_sistemica
15. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams- Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. The global economic burden of non-communicable diseases: report by the World Economic Forum and the Harvard School of Public Health [Internet]. Geneva: World Economic Forum. 2011 [cited 2020 Set 12]. Available from: https://www.world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2017/05/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf
16. Bonita R, Magnusso R, Bovet P, Zhao D, Mata DC, McKee M, et al. Country actions to meet UN commitments on non-communicable diseases: a stepwise approach. *Lancet*. 2013; 381(9866):575-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61993-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61993-X)
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010 [cited 2020 Set 12]; 95(1 supl.1):1-51. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf
18. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Burke V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM*. 2003; 96(6):441-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg069>
19. Gorman A, Kaye EK, Nunn M, Garcia RI. Changes in body weight and adiposity predict periodontitis progression in men. *J Dent Res*. 2012; 91(10):921-6. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034512457372>
20. Pihlstrom B, Ortiz-Campos C, Mchugh R. A randomized four-year study of periodontal therapy. *J Periodontol*. 1981; 52(5):227-42. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1981.52.5.227>
21. Ramfjord SP. Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J. Periodont*. 1959; 30:51-9. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1959.30.1.51>
22. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975; 25(4):229-35.
23. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2002; 73(8):911-24. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.8.911>

24. 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: <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664>
25. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2007; 78(7 suppl):1387-99. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060264>
26. WHO, 2020. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk [Internet]. Geneva. 2007 [cited 2020 Set 12]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/PocketGL.ENGLISH.AFR-D-E.rev1.pdf?ua=1
27. Sobral A, Freitas CM. Modelo de organização de indicadores para operacionalização dos determinantes socioambientais da saúde. *Saude Soc*. 2010; 19(1):35-47. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902010000100004>.
28. Dahlgren G, Whitehead M. Policies and Strategies to Promote Social Equity in Health Background document to WHO - Strategy paper for Europe. Institute for Future Studies [Internet]. 1991 [cited 2020 Set 12]. Available from: https://ideas.repec.org/p/hhs/ifswps/2007_014.html
29. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, EckelRH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17):2735-52. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
30. Kass, R.E., 2011. Statistical Inference: The Big Picture. *Stat. Sci.* 26, 1–9. <https://doi.org/10.1214/10-STS337>
31. Nepomuceno R, Vallerini BF, Silva RL, Corbi SCT, Bastos AS, Santos RA, et al. Systemic expression of genes related to inflammation and lipid metabolism in patients with dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019; 13:2715-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.003>
32. Sayar F, Fallah S, Akhondi N, Jamshidi S. Association of serum lipid indices and statin consumption with periodontal status. *Oral Diseases*. 2016; 22:775-80. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.12545>
33. Górski B, Nargiełło E, Opolski G, Ganowicz E, Górski R. The Association Between Dental Status and Systemic Lipid Profile and Inflammatory Mediators in Patients After Myocardial Infarction. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25(4):625-30. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/62937>
34. Fentoglu O, Bozkurt FY. The Bi-Directional Relationship between Periodontal Disease and Hyperlipidemia. *Eur J Dent*. 2008; 2(2):142-6.

35. Moeintaghavi A, Haerian-Ardakani A, Talebi-Ardakani M, Tabatabaie I. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 2005; 6(3):78-85.
36. Lösche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology.* 2000; 27:537-41. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027008537.x>
37. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect?. *J Periodontol.* 1999; 70(12):1429-34. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.12.1429>
38. Benakanakere M, Kinane DF. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Front Oral Biol* 2012; 15:41-55. DOI: <https://doi.org/10.1159/000329670>
39. Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000.* 2020; 83:125-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12326>
40. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005; 76(Suppl 11):2106-15. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2106>
41. Romandini M, Laforí A, Romandini P, Baima G, Cordaro M. Periodontitis and platelet count: a new potential link with cardiovascular and other systemic inflammatory diseases. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(11):1299-310. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13004>
42. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: consensus report and guidelines of the Joint Workshop on Periodontal Diseases and Diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 137:231-241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.001>
43. Sanz M, del Castillo AM, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Global Heart.* 2020; 15(1):1-23. DOI: <http://doi.org/10.5334/gh.400>
44. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* 2004; 45(7):1169-96. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R300019-JLR200>
45. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol.* 2000; 71(8):1375-84. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.8.1375>
46. Feingold KR, Hardardóttir I, Grunfeld C. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. *Z Ernährungswiss.* 1998;37(Suppl 1):66-74.
47. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple I, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology.* 2018; 89(Suppl 1):S1-S8. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0157>

48. Chung H, Beretvas SN. The impact of ignoring multiple membership data structures in multilevel models. *The British journal of mathematical and statistical psychology*. 2012; 65(2):185-200. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8317.2011.02023.x>
49. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. (1997). The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International journal of epidemiology*. 1997; 26(1):224-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/26.1.224>
50. Cury EZ, Santos VR, Maciel SDS, Gonçalves TED, Zimmermann GS, Mota RMS, et al. Lipid parameters in obese and normal weight patients with or without chronic periodontitis. *Clin Oral Investig*. 2018; 22(1):161-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2095-1>
51. Rashid S, Simms A, Batin P, Kurian J, Gale CP. Inequalities in care in patients with acute myocardial infarction. *World journal of cardiology*. 2015; 7(12):895-901. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i12.895>
52. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

Tabela 1 – Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes segundo a presença de periodontite. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020. (n=1011)

Características	Periodontite		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Idade			
> 70 anos	5 (4,27)	112 (95,73)	<0,01
≤ 70 anos	155 (17,34)	739 (82,66)	
Sexo			
Masculino	47 (14,16)	285 (85,84)	0,12
Feminino	113 (16,64)	566 (83,36)	
Raça / Cor da Pele			
Branco	22 (14,19)	133 (85,81)	0,37
Não Branco	138 (16,12)	718 (83,88)	
Nível de escolaridade			
> 4 anos de estudo	123 (18,55)	540 (81,45)	<0,01
Até 4 anos de estudo	37 (10,63)	311 (89,37)	
Renda familiar			
≥1 salário mínimo	121 (15,24)	673 (84,76)	0,14
<1 salário mínimo	39 (17,97)	178 (82,03)	
Densidade familiar			
Até 3 pessoas por domicílio	91 (15,17)	509 (84,83)	0,30
Mais de 3 pessoas por domicílio	69 (16,79)	342 (83,21)	
Ocupação atual			
Empregado	81 (12,48)	568 (87,52)	<0,01
Desempregado ou Aposentado	79 (21,82)	283 (78,18)	
Estado Civil			
Com companheiro	84 (15,67)	452 (84,33)	0,83
Sem companheiro	76 (16,00)	399 (84,00)	
Hábito de fumar			
Não fuma	125 (18,55)	549 (81,45)	<0,01
Fuma ou ex-fumante	35 (10,39)	302 (89,61)	
Consumo de bebida alcoólica			
Não bebe	83 (14,49)	490 (85,51)	0,05
Bebe ou já consumiu	77 (17,58)	361 (82,42)	
Prática de atividade física			
Sim	60 (17,34)	286 (82,66)	0,15
Não	100 (15,04)	565 (84,96)	

Continua

Características	Periodontite		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Consulta com o dentista no último ano			
Nenhuma consulta	70 (15,12)	393 (84,88)	0,40
Pelo menos uma consulta	90 (16,42)	458 (83,58)	
Número de escovação dentária ao dia			
Pelo menos 3 vezes	76 (17,19)	366 (82,81)	0,12
Até 2 vezes	84 (14,76)	485 (85,24)	
Uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia			
Sim	78 (17,73)	362 (82,27)	0,03
Não	82 (14,36)	489 (85,64)	
Diabetes Mellitus			
Sim	67 (12,12)	486 (87,88)	<0,01
Não	93 (20,31)	365 (79,69)	
Hipertensão Arterial			
Sim	57 (10,96)	463 (89,04)	<0,01
Não	103 (20,98)	388 (79,02)	
Doença Hepática			
Sim	10 (18,87)	43 (81,13)	0,36
Não	150 (15,66)	808 (84,34)	
Doença Cardiovascular			
Sim	16 (12,90)	108 (87,10)	0,15
Não	144 (16,23)	743 (83,77)	
Doença Renal			
Sim	9 (12,68)	62 (87,32)	0,26
Não	151 (16,06)	789 (83,94)	
Síndrome Metabólica			
Sim	45 (9,87)	411 (90,13)	<0,01
Não	115 (20,72)	440 (79,28)	
Índice de Massa Corporal			
< 25 kg/m ²	76 (18,36)	388 (81,64)	0,01
≥ 25 kg/m ²	84 (14,07)	513 (85,93)	
Circunferência da Cintura			
<102 ou < 88 cm	95 (18,30)	424 (81,70)	<0,01
≥102 ou ≥ 88 cm	65 (13,21)	427 (86,79)	
Pressão Arterial			
<85 ou < 130 mmHg	83 (20,91)	314 (79,09)	<0,01
≥85 ou ≥ 130 mmHg	77 (12,54)	537 (87,46)	

Continua

Características	Periodontite		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Glicemia em jejum			
≤ 99 mg/ dL	97 (19,88)	391 (80,12)	<0,01
> 99 mg/ dL	63 (12,05)	460 (87,95)	
Colesterol Total			
≤ 190 mg/ dL	100 (18,12)	452 (81,88)	<0,01
> 190 mg/ dL	60 (13,07)	399 (86,93)	
Colesterol HDL			
> 40 mg/dL e > 50 mg/dL	110 (16,59)	553 (83,41)	<0,01
≤ 40 mg/dL e ≤ 50 mg/dL	50 (14,37)	298 (85,63)	
Colesterol LDL			
≤ 130 mg/ dL	119 (16,81)	589 (83,19)	0,05
> 130 mg/ dL	41 (13,53)	262 (86,47)	
Colesterol VLDL			
≤ 30 mg/ dL	125 (17,36)	595 (82,64)	<0,01
> 30 mg/ dL	35 (12,03)	256 (87,97)	
Triglicérides			
≤ 150 mg/ dL	125 (17,53)	588 (82,47)	<0,01
> 150 mg/ dL	235(11,74)	263 (88,26)	

Tabela 2 – Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes segundo o diagnóstico de dislipidemia. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020. (n=1011).

Características	Diagnóstico de Dislipidemia		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Idade			
> 70 anos	24 (20,51)	93 (79,49)	<0,01
≤ 70 anos	221 (24,72)	673 (75,28)	
Sexo			
Masculino	69 (20,78)	263 (79,22)	<0,01
Feminino	182 (26,80)	497 (73,20)	
Raça / Cor da Pele			
Branco	28 (18,06)	127 (81,94)	<0,01
Não Branco	223 (26,05)	633 (73,95)	
Nível de escolaridade			
> 4 anos de estudo	175 (26,40)	488 (73,60)	0,02
Até 4 anos de estudo	76 (21,84)	272 (78,16)	
Renda familiar			
≥ 1 salário mínimo	188 (23,68)	606 (76,32)	0,02
< 1 salário mínimo	63 (29,03)	154 (70,97)	
Densidade domiciliar			
Até 3 pessoas por domicílio	139 (23,17)	461 (76,83)	0,03
Mais de 3 pessoas por domicílio	112 (27,25)	299 (72,75)	
Ocupação atual			
Empregado	150 (23,11)	499 (76,89)	0,01
Desempregado ou Aposentado	101 (27,90)	261 (72,10)	
Estado Civil			
Com companheiro	139 (25,93)	397 (74,07)	0,19
Sem companheiro	112 (23,58)	363 (76,42)	
Hábito de fumar			
Não fuma	188 (27,89)	486 (72,11)	<0,01
Fuma ou ex-fumante	63 (18,69)	274 (81,31)	
Consumo de bebida alcoólica			
Não bebe	149 (26,00)	424 (74,00)	0,14
Bebe ou já consumiu	102 (23,29)	336 (76,71)	
Prática de atividade física			
Sim	82 (23,70)	264 (76,30)	0,38
Não	169 (25,41)	496 (74,59)	

Continua

Características	Diagnóstico de Dislipidemia		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Consulta com o dentista no último ano			
Nenhuma consulta	101 (21,81)	362 (78,19)	<0,01
Pelo menos uma consulta	150 (27,37)	398 (72,63)	
Número de escovação dentária ao dia			
Pelo menos 3 vezes	110 (24,89)	332 (75,11)	0,96
Até 2 vezes	141 (24,78)	428 (75,22)	
Uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia			
Sim	114 (25,91)	326 (74,09)	0,29
Não	137 (23,99)	434 (76,01)	
Diabetes Mellitus			
Sim	122 (22,06)	431 (77,94)	<0,01
Não	129 (28,17)	329 (71,83)	
Hipertensão Arterial			
Sim	107 (20,58)	413 (79,42)	<0,01
Não	144 (29,33)	347 (70,67)	
Doença Hepática			
Sim	13 (24,53)	40 (75,47)	0,94
Não	238 (24,84)	720 (75,16)	
Doença Cardiovascular			
Sim	31 (25,00)	93 (75,00)	0,94
Não	220 (24,80)	667 (72,20)	
Doença Renal			
Sim	17 (23,94)	54 (76,06)	0,79
Não	234 (24,89)	706 (75,11)	
Síndrome Metabólica			
Sim	43 (9,43)	413 (90,57)	<0,01
Não	208 (34,48)	347 (62,52)	
Índice de Massa Corporal			
<25 kg/m ²	96 (23,19)	318 (76,81)	0,14
≥25 kg/m ²	155 (25,96)	442 (74,04)	
Circunferência da Cintura			
<102 ou < 88 cm	132 (25,43)	387 (74,57)	0,49
≥102 ou ≥ 88 cm	119 (24,19)	373 (75,17)	
Pressão Arterial			
<85 ou < 130 mmHg	116 (29,22)	281 (70,78)	<0,01
≥85 ou ≥ 130 mmHg	135 (21,99)	479 (78,01)	

Características	Diagnóstico de Dislipidemia		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Glicemia em jejum			
≤99 mg/ dL	158 (32,38)	330 (67,62)	<0,01
>99 mg/ dL	93 (17,78)	430 (82,22)	
Colesterol Total			
≤190 mg/ dL	251 (45,47)	301 (54,53)	<0,01
>190 mg/ dL	0 (0,00)	459 (100,00)	
Colesterol HDL			
> 40 mg/dL e > 50 mg/dL	245 (36,95)	418 (63,05)	<0,01
≤ 40 mg/dL e ≤ 50 mg/dL	0 (0,00)	348 (100,00)	
Colesterol LDL			
≤130 mg/ dL	251 (35,45)	457 (64,55)	<0,01
>130 mg/ dL	0 (0,00)	303 (100,00)	
Colesterol VLDL			
≤30 mg/ dL	251 (34,86)	469 (65,14)	<0,01
>30 mg/ dL	0 (0,00)	100 (100,00)	
Triglicérides			
≤ 150 mg/ dL	251 (35,20)	462 (64,80)	<0,01
> 150 mg/ dL	0 (0,00)	298 (100,00)	
Periodontite			
Sim	204 (23,97)	647 (76,03)	0,03
Não	47 (29,38)	113 (70,63)	
Periodontite Leve			
Sim	1 (50,00)	1 (50,00)	0,06
Não	47 (29,38)	113 (70,63)	
Periodontite Moderada			
Sim	113 (23,01)	378 (76,99)	<0,01
Não	47 (29,38)	113 (70,63)	
Periodontite Grave			
Sim	90 (25,14)	268 (74,86)	<0,01
Não	47 (29,38)	113 (70,63)	

Tabela 3: Análise hierarquizada da associação entre Periodontite e Dislipidemia. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020.

FATORES	Periodontite x Dislipidemia	
	OR (IC 95%)	p*
1º. Bloco - NÍVEL HIERÁRQUICO DISTAL	1,23 (1,09-1,40)	<0,01
<i>Nível de escolaridade: ≤ 4 anos de estudo</i>	1,91 (1,69-2,16)	<0,01
<i>Renda familiar: < 1 salário mínimo</i>	0,81 (0,71-0,92)	<0,01
2º. Bloco - NÍVEL HIERÁRQUICO INTERMEDIÁRIO	1,15 (1,01-1,31)	0,03
<i>Consumo de bebida alcoólica: sim</i>	0,79 (0,70-0,88)	<0,01
<i>Doença cardiovascular: sim</i>	1,29 (1,07-1,55)	0,01
<i>Índice de Massa Corporal: ≥ 25 kg/m²</i>	1,44 (1,29-1,61)	<0,01
<i>Glicemia em jejum: > 99 mg/dL</i>	1,67 (1,48-1,87)	<0,01
<i>Nível de escolaridade: ≤ 4 anos de estudo</i>	1,75 (1,54-1,99)	<0,01
3º. Bloco - NÍVEL HIERÁRQUICO PROXIMAL	1,14 (1,01-1,30)	0,05
<i>Idade: > 70 anos</i>	3,75 (2,75-5,11)	<0,01
<i>Sexo: masculino</i>	1,27 (1,12-1,44)	<0,01
<i>Raça/cor da pele: não branco</i>	1,05 (0,89-1,25)	0,55
<i>Nível de escolaridade: ≤ 4 anos de estudo</i>	1,46 (1,28-1,67)	<0,01
<i>Consumo de bebida alcoólica: sim</i>	0,75 (0,67-0,84)	<0,01
<i>Índice de Massa Corporal: ≥ 25 kg/m²</i>	1,53 (1,36-1,71)	<0,01
<i>Doença cardiovascular: sim</i>	1,29 (1,08-1,56)	0,01
<i>Glicemia em jejum: > 99 mm/dl</i>	1,58 (1,40-1,78)	<0,01

p* = valor de p: nível de significância ≤ 0,05;

Tabela 04: Medidas de associação bruta e ajustada, Odds Ratio (OR), intervalo de confiança a 95% (IC95%), entre a Periodontite, a Periodontite Grave, a Periodontite Moderada e a Dislipidemia. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020.

MODELO DE ANÁLISE	Modelo Bruto OR (IC 95%)	p*	Modelo Ajustado OR (IC 95%)	p*
Periodontite e Dislipidemia	1,27 (IC95%: 1,12-1,44)	<0,01	1,14 (IC95%: 1,01-1,30) **	0,05
Periodontite Moderada e Dislipidemia	1,32 (IC95%: 1,16-1,51)	<0,01	1,30 (IC95%: 1,14-1,49) ***	<0,01
Periodontite Grave e Dislipidemia	1,22 (IC95%: 1,06-1,40)	<0,01	1,16 (IC95%: 1,01-1,34) ***	0,04

* p* = valor de p: nível de significância $\leq 0,05$;

** Ajustado por nível de escolaridade, consumo de bebida alcoólica, nível glicêmico, índice de massa corporal, doença cardiovascular, idade, sexo e raça;

*** Ajustado por nível de escolaridade, consumo de bebida alcoólica, índice de massa corporal, doença cardiovascular e raça;

Material Suplementar

Tabela 5 – Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes segundo o diagnóstico de periodontite grave. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020. (n=1011).

Características	Periodontite Grave		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Idade			
> 70 anos	5 (8,47)	54 (91,53)	<0,01
≤ 70 anos	155 (33,77)	304 (66,23)	
Sexo			
Masculino	47 (25,41)	138 (74,59)	<0,01
Feminino	113 (33,93)	220 (66,07)	
Raça / Cor da Pele			
Branco	22 (26,83)	60 (73,17)	0,20
Não Branco	138 (31,65)	298 (68,35)	
Nível de escolaridade			
>4 anos	123 (37,05)	209 (62,95)	<0,01
Até 4 anos	37 (19,89)	149 (80,11)	
Renda familiar			
≥1 salário mínimo	121 (30,33)	278 (69,67)	0,44
<1 salário mínimo	39 (32,77)	80 (67,23)	
Densidade familiar (pessoas por domicílio)			
Até 3 pessoas	91 (31,06)	202 (68,94)	0,89
Mais de 3 pessoas	69 (30,67)	156 (69,33)	
Ocupação atual			
Empregado	81 (24,62)	248 (75,38)	<0,01
Desempregado ou Aposentado	79 (41,80)	110 (58,20)	
Estado Civil			
Com companheiro	84 (30,22)	194 (69,78)	0,59
Sem companheiro	76 (31,67)	164 (68,33)	
Hábito de fumar			
Não fuma	125 (36,13)	221 (63,87)	<0,01
Fuma ou ex-fumante	35 (20,35)	137 (79,65)	
Consumo de bebida alcoólica			
Não bebe	83 (27,30)	221 (72,70)	<0,01
Bebe ou já consumiu	77 (35,98)	137 (64,02)	
Prática de atividade física			
Sim	60 (37,27)	101 (62,73)	<0,01
Não	100 (30,89)	358 (69,11)	

Continua

Características	Periodontite Grave		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Consulta com o dentista ao ano			
Nenhuma consulta	70 (31,53)	152 (68,47)	0,68
Pelo menos uma consulta	90 (30,41)	206 (69,59)	
Número de escovação dentária ao dia			
Pelo menos 3 vezes	76 (36,89)	130 (63,11)	<0,01
Até 2 vezes	84 (26,92)	228 (73,08)	
Uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia			
Sim	78 (36,11)	138 (63,89)	<0,01
Não	82 (27,15)	220 (72,85)	
Diabetes Mellitus			
Sim	67 (23,76)	215 (76,24)	<0,01
Não	93 (49,41)	143 (60,59)	
Hipertensão Arterial			
Sim	57 (22,18)	200 (77,82)	<0,01
Não	103 (39,46)	158 (60,54)	
Doença Hepática			
Sim	10 (45,45)	12 (54,55)	0,03
Não	150 (30,24)	346 (69,76)	
Doença Cardiovascular			
Sim	16 (31,37)	35 (68,63)	0,91
Não	144 (30,84)	323 (69,16)	
Doença Renal			
Sim	9 (34,62)	17 (65,38)	0,53
Não	151 (30,69)	341 (69,31)	
Índice de Massa Corporal			
<25 kg/m ²	76 (34,39)	145 (65,61)	0,03
≥25 kg/m ²	84 (28,28)	213 (71,72)	
Glicemia em jejum			
≤99 mg/dL	97 (38,80)	153 (61,20)	<0,01
>99 mg/dL	63 (23,51)	205 (76,49)	
Síndrome Metabólica			
Sim	45 (19,23)	189 (80,77)	<0,01
Não	115 (40,49)	169 (59,51)	
Circunferência da Cintura			
<102 ou < 88 cm	95 (32,87)	194 (67,13)	0,10
≥102 ou ≥ 88 cm	65 (28,38)	164 (71,62)	

Continua

Características	Periodontite Grave		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Pressão Arterial			
<85 ou < 130 mmHg	83 (41,29)	118 (58,71)	<0,01
≥85 ou ≥ 130 mmHg	77 (24,29)	240 (75,71)	
Colesterol HDL			
> 40 mg/dL e > 50 mg/dL	110 (31,79)	236 (68,21)	0,05
≤ 40 mg/dL e ≤ 50 mg/dL	50 (29,07)	122 (70,93)	
Colesterol LDL			
≤130 mg/dL	119 (33,62)	235 (66,38)	<0,01
>130 mg/dL	41 (25,00)	123 (75,00)	
Colesterol VLDL			
≤30 mg/dL	125 (33,69)	246 (66,31)	<0,01
>30 mg/dL	35 (23,81)	112 (76,19)	
Colesterol Total			
≤190 mg/dL	100 (35,97)	178 (64,03)	<0,01
>190 mg/dL	60 (25,00)	180 (75,00)	
Triglicérides			
≤ 150 mg/ dL	125 (34,06)	242 (65,94)	<0,01
> 150 mg/ dL	35 (23,18)	116 (76,82)	

Tabela 6 – Número (n) e percentual (%) das principais características dos participantes segundo o diagnóstico de periodontite moderada. Feira de Santana, BA, Brasil. 2020. (n=1011).

Características	Periodontite Moderada		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Idade			
> 70 anos	5 (7,94)	58 (92,06)	<0,01
≤ 70 anos	155 (26,36)	422 (73,64)	
Sexo			
Masculino	47 (24,23)	147 (75,77)	0,84
Feminino	113 (24,73)	344 (75,27)	
Raça / Cor da Pele			
Branco	22 (23,16)	73 (76,84)	0,61
Não Branco	138 (24,82)	418 (75,18)	
Nível de escolaridade			
>4 anos	123 (27,15)	330 (72,85)	<0,01
Até 4 anos	37 (18,69)	161 (81,31)	
Renda familiar			
≥1 salário mínimo	121 (23,54)	393 (76,46)	0,07
<1 salário mínimo	39 (28,47)	98 (71,53)	
Densidade familiar (pessoas por domicílio)			
Até 3 pessoas	91 (22,86)	307 (77,14)	0,06
Mais de 3 pessoas	69 (27,27)	184 (72,73)	
Ocupação atual			
Empregado	81 (20,30)	318 (79,70)	<0,01
Desempregado ou Aposentado	79 (31,35)	173 (68,65)	
Estado Civil			
Com companheiro	84 (24,56)	258 (75,44)	0,99
Sem companheiro	76 (24,60)	233 (75,40)	
Hábito de fumar			
Não fuma	125 (27,72)	326 (72,28)	<0,01
Fuma ou ex-fumante	35 (17,50)	165 (82,50)	
Consumo de bebida alcoólica			
Não bebe	83 (23,71)	267 (76,29)	0,41
Bebe ou já consumiu	77 (25,58)	224 (74,42)	
Prática de atividade física			
Sim	60 (24,69)	183 (75,31)	0,94
Não	100 (24,51)	308 (75,49)	

Continua

Características	Periodontite Grave		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Consulta com o dentista ao ano			
Nenhuma consulta	70 (22,51)	241 (77,49)	0,08
Pelo menos uma consulta	90 (26,47)	250 (73,53)	
Número de escovação dentária ao dia			
Pelo menos 3 vezes	76 (24,52)	234 (75,48)	0,96
Até 2 vezes	84 (24,63)	257 (75,37)	
Uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia			
Sim	78 (25,91)	223 (74,09)	0,27
Não	82 (23,43)	268 (76,57)	
Diabetes Mellitus			
Sim	67 (19,88)	270 (80,12)	<0,01
Não	93 (26,62)	221 (70,38)	
Hipertensão Arterial			
Sim	57 (17,92)	261 (82,08)	<0,01
Não	103 (30,93)	230 (69,07)	
Doença Hepática			
Sim	10 (24,39)	31 (75,61)	0,97
Não	150 (24,59)	460 (75,41)	
Doença Cardiovascular			
Sim	16 (18,18)	72 (81,82)	0,03
Não	144 (25,58)	419 (74,42)	
Doença Renal			
Sim	9 (16,67)	45 (83,33)	0,03
Não	151 (25,29)	446 (74,71)	
Índice de Massa Corporal			
<25 kg/m ²	76 (28,36)	192 (71,64)	0,01
≥25 kg/m ²	84 (21,93)	299 (78,07)	
Glicemia em jejum			
≤99 mm/dL	97 (29,04)	237 (70,96)	<0,01
>99 mm/dL	63 (19,87)	254 (80,13)	
Síndrome Metabólica			
Sim	45 (16,92)	221 (83,08)	<0,01
Não	115 (29,87)	270 (70,13)	
Circunferência da Cintura			
<102 ou < 88 cm	95 (29,23)	230 (70,77)	<0,01
≥102 ou ≥ 88 cm	65 (19,94)	261 (80,06)	

Continua

Características	Periodontite Grave		p*
	Não n (%)	Sim n (%)	
Pressão Arterial			
<85 ou < 130 mmHg	83 (29,75)	196 (70,25)	<0,01
≥85 ou ≥ 130 mmHg	77 (20,70)	295 (79,30)	
Colesterol HDL			
> 40 mg/dL e > 50 mg/dL	110 (25,88)	315 (74,12)	<0,01
≤ 40 mg/dL e ≤ 50 mg/dL	50 (22,12)	176 (77,88)	
Colesterol LDL			
≤130 mg/dL	119 (25,27)	352 (74,73)	0,32
>130 mg/dL	41 (22,78)	139 (77,22)	
Colesterol VLDL			
≤30 mg/dL	125 (26,48)	347 (73,52)	0,01
>30 mg/dL	35 (19,55)	144 (80,45)	
Colesterol Total			
≤190 mg/dL	100 (26,81)	273 (73,19)	0,02
>190 mg/dL	60 (21,58)	218 (78,42)	
Triglicérides			
≤ 150 mg/ dL	125 (26,65)	344 (73,35)	<0,01
> 150 mg/ dL	35 (19,23)	147 (80,77)	

REFERÊNCIAS

- ALBANDAR, J. M.; KINGMAN, A. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. **J. Periodontol.**, v. 70, n. 1, p. 30-43, 1999.
- ALVES, A. P. *et al.* Retinopatia em pacientes hipertensos e/ou diabéticos em uma unidade de saúde da família. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 73, n. 2, p. 108-111, 2014.
- ASSAF, A. F. Fatores de risco para a doença periodontal. **Rev. Bras. Odontol.**, v. 56, n. 6, p. 271-294, 1999.
- AZAMBUJA, C. R. *et al.* O DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA ANALISADO SOB DIFERENTES CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO. **Revista Baiana de Saúde Pública**, Santa Maria-RS, v. 39, n. 3, p. 482- 496, set. 2015.
- BALDANI, M. H.; NARVAI, P. C.; ANTUNES, J. L. F. Cárie dentária e condições sócio-econômicas no Estado do Paraná, Brasil,1996. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 755-763, 2002.
- BERCK, J.D. Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: **Ellen Periodontal Care for Older Adults**, p. 9-35, 1992.
- BERGSTROM, J.; ELIASSON, S.; DOCK, J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. **J. Clin. Periodontol.**, v. 27, n. 1, p. 61-8, 2000.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Sistema de Informação básica**. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/siab/siab.php>. Acesso em: 16 ago. 2005.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Departamento de Informática do SUS**. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>. Acesso em: 06 jul. 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Levantamento epidemiológico em saúde bucal: Brasil, zona urbana**. Centro de Documentação de Ministério da Saúde Brasília, 1988.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Levantamento epidemiológico em saúde bucal: cárie dental**. Coordenação de Saúde Bucal do Ministério da Saúde, Brasília, 1996.102p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Projeto SB 2003: Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados parciais**. Secretaria de Atenção a Saúde do Ministério da Saúde: Brasília, 2004. 68p.
- BREILH, J. Society, the debate about modernity and the new epidemiology. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 1, n. 3, p. 207-233, 1998.
- BREILH, J.; GRANDA, E. **Investigação da Saúde na Sociedade** .São Paulo: UNESP,1991.
- BRESLAU, H. *et al.* Low birth weight and neurocognitive status at six years of age. **Biological Psychiatry**, v. 40, n. 5, p. 389-397, 1996.
- BULMAN, J. S.; OSBORN, J. F. **Statistics in dentistry**. 1ª ed. London: BDJ,1989.

CAMPOS, B. O. de. Relação entre periodontite e síndrome metabólica. 2013. 46 f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Universidade do Estado de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: http://www.bdtd.uerj.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=6757.

CASTELLANOS, P. D. Epidemiologia, saúde pública, situação de saúde e condições de vida. Considerações conceituais. In: *Eqüidade e Saúde, Contribuições da Epidemiologia* (R. B. Barata, M. L. Barreto & N. Almeida Filho, org.), p. 137-160, Série Epidemiologia 1, Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/ABRASCO, 1997.

CRUZ, S. S. *et al.* Doença periodontal materna como fator associado ao baixo peso ao nascer. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 5, p. 782-787, 2005.

DIAZ, M. E. G.; PIMENTEL, B. T.; RIOSL, C. N. Enfermedad periodontal y factores locales y sistémicos asociados. **Rev. Cubana Estomatol.**, v. 39, n. 3, p. 374-395, 2002.

DOUGLASS, C. W.; FOX, C. H. Cross-sectional studies in periodontal disease: current status and implications for dental practice. **Adv. Dent. Res.**, v. 7, n. 1, p. 25-31, 1993.

EMRICH, L. J.; SHLOSSMAN, M.; GENCO, R. J. Periodontal disease in non-insuline dependent diabetes mellitus. **J. Periodontol.**, v. 6, p. 123-131, 1991.

GALVÃO, M. C. B.; RICARTEI, L. M. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA: CONCEITUAÇÃO, PRODUÇÃO E PUBLICAÇÃO. **Logeion: Filosofia da Informação**, v. 6, n. 1, p. 57-73, 15 set. 2019.

GENCO, R.; OFFENBACHER, S.; BECK, J. Periodontal disease and cardiovascular disease - Epidemiology and possible mechanisms. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 133, p. 145-225, 2002.

GESSER, H. C.; PERES, M. A.; MARCENES, W. Condições gengivais e periodontais associadas a fatores socioeconômicos. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 280-293, 2001.

GIBBS, R. S. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes. An overview. **Ann. Periodontol.**, v. 6, n. 1, p. 153-163, 2001.

GOLDMAN, H. M.; COHEN, D.W. **Periodontia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983.

GOMES-FILHO, I. S. *et al.* Critérios para o Diagnóstico Clínico da Doença Periodontal. **Jornal Brasileiro de Clínica Odontológica Integrada e Saúde Bucal Coletiva**, v. 9, n. 49, p. 88-89, 2005.

Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJC, Santos CAS T, Soledade KR, Magalhães MD, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. **J Clin Periodontol**. 2007;34(11):957-63

GOMES-FILHO, I. S. Clinical diagnosis criteria for periodontal disease: an update. **Journal of Dental Health, Oral Disorders & Therapy**, v. 9, p. 354-356, 2018.

GROSSI, G.; GENCO, E. E.; MACHTEI, A. W. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. **J. Periodontol.**, v. 66, n. 1, p. 23-29, 1995.

GROSSI, S. G. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for attachment loss. **J. Periodontol.**, v. 65, p. 260-267, 1994.

HIRAKAWA, T. H. *et al.* Conhecimento dos pacientes diabéticos usuários do Sistema Único de Saúde acerca da retinopatia diabética. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 78, n. 2, p. 107-111, 2019.

HOBDELL, M. H. Economic globalization and oral health. **Oral Diseases**, v. 7, n. 3, p. 137-43, 2001.

HORNING, G. M.; HATCH, C. L.; COHEN, M. E. Risk indicators for periodontitis in a military treatment population. **J. Periodontol.**, v. 63, n. 4, p. 297-302, 1992.

ISMAIL, A. I. *et al.* **Natural history of periodontal disease in adults: findings from the Tecumseh Periodontal Disease Study**, 1990. p. 1959-87.

JANSON, I.; KLENE, D. Care and handling of orthodontic appliances by patients (I). **Quintessenz. J.**, v. 14, n. 10, p. 917-920, 1984.

JETTE, A. M.; FELDMAN, H. A.; TENNSTEDT, S. L. Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. **Am. J. Public Health**, v. 83, n. 9, p. 1271-1276, 1993.

JIMENÉZ-BÁEZ, M. V. *et al.* Early diagnosis of diabetic retinopathy in primary care. **Colombia Médica**, v. 46, n. 1, p. 14-18, 2015.

JOST, B. S. *et al.* Prevalência de retinopatia diabética na população portadora de diabetes mellitus tipo 2 do município de Luzerna – SC. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 73, n. 3, p. 259-265, 2010.

KIM, J.; AMAR, S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. **Odontology**, v. 94, n. 1, p. 10–21, 2006.

KINANE, D.F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. **Periodontol**, v. 25, p. 8-20, 2001.

LAURELL, A. C. La salud-enfermedad como proceso social. **Revista Latinoamericana de Salud**, n. 2, p. 7-25, 1982.

LIMA, H. G. de; LARA, V. S. Aspectos Imunológicos da Doença Periodontal Inflamatória: Participação dos Mastócitos. **Journal Of Health Sciences**. São Paulo, v. 15, n. 3, p. 225-229, 2013.

LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 4 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

- LIRA NETO, J. C. G. *et al.* Prevalência da Síndrome Metabólica em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Enfermagem**, BrasíliaDF, v. 70, n. 2, p. 282-287, 2017.
- MACÊDO, T. C. N. *et al.* Fatores associados à doença periodontal em uma população rural. **Braz. Oral Res.**, v. 20, n. 3, p. 257-262, 2006.
- MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP. **Krause: Alimentos nutrição e Dietoterapia**, 9º ed. São Paulo: Roca, 1998.
- MENEZES, L. M.; MORAIS, N. N. A. Achados de fundoscopia de pacientes diabeticos e/ou hipertensos. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 79, n. 1, p. 28-32, 2020.
- MENDANHA, D. B. A. *et al.* Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, n. 6, p. 443-446, 2016.
- MENEZES, L. M.; MORAIS, N. N. A. Achados de fundoscopia de pacientes diabeticos e/ou hipertensos. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 79, n. 1, p. 28-32, 2020.
- MENGEL, R. *et al.* Periodontal status in Rio de Janeiro city (Brazil). *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentalbl*, v. 79, n. 4, p. 285-92, 1991.
- MERCES, M. C. das. PERIODONTITE E SÍNDROME METABÓLICA: existe associação? 2014. 131 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana-BA, 2014. Disponível em:
[http://tede2.uefs.br:8080/bitstream/tede/141/2/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Entre gue.pdf](http://tede2.uefs.br:8080/bitstream/tede/141/2/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Entre%20gue.pdf)
- MOSS, M. E. *et al.* Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 67, n. 10, p. 1060-1069, 1996.
- NAUGLE, K. *et al.* The oral health status of individuals on renal dialysis. **Ann periodontol**, v. 3, n. 1 p. 197-205,1998.
- OFFENBACHER, S. *et al.* Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. **Ann Periodontol**, v. 3, n. 1, p. 233-250, 1998.
- OLIVER, R. C.; BROWN, L. J.; LOE, H. Variations in the prevalence and extent of periodontitis. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 122, n. 6, p. 43-48, 1991.
- OTOMO-CORGEL, J. *et al.* State of the science: chronic periodontitis and systemic health. **Journal of Evidence-Based Dental Practice**, Saint Louis, v. 12, suppl. 1, p. 20-28, 2012.
- PASSOS-SOARES, J. S. *et al.* The impact of caries in combination with periodontitis on oral health-related quality of life in Bahia, Brazil. **J. Periodontol**, v. 20, p. 1-11, 2018.
- PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The Pathogenesis of Human Periodontitis: an Introduction. **Periodontol.** 2000. v. 14, p. 9-11,1997.

PASSOS, J. S. *et al.* Condições de Vida e Saúde Bucal: uma abordagem teórico-conceitual das desigualdades sociais. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 35, p. 138, 2011.

PATTISON, G. L.; PATTISON, A. M. **Instrumentação em Periodontia**. Editora Médica Panamericana, 1988.

PÉREZ, A. H. *et al.* Factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía diabética. **Revista Cubana de Oftalmología**, v. 24, n. 1, p. 86-99, 2011.

PRETI, R. C. *et al.* Relationship between diabetic retinopathy severity and the timespan between the endocrinopathy diagnosis and the first ophthalmic examination. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 73, n. 3, p. 240-243, 2010.

RODRÍGUEZ, B. R. Prevención de ceguera por retinopatía diabética: ¿dónde estamos? **Revista Cubana de Oftalmología**, v. 28, n. 1, p. 119-128, 2015.

RODRÍGUEZ, B. R.; RODRÍGUEZ, V. R. Retinopatía diabética, una epidemia prevenible y tratable. **Revista Cubana de Oftalmología**, v. 28, n. 1, p. 1-2, 2015.

ROTHMAN, K. J. **Modern Epidemiology**. Boston: Little Brown and Company, p. 285-310, 1998.

SILVEIRA, V. D. *et al.* Atualizações no manejo de retinopatia diabética: revisão de literatura. **Acta Medica - Ligas Acadêmicas**, v. 39, n. 1, p. 293-306, 2018.

SOUZA, C. H. de C. *et al.* Fatores de risco relacionados à condição de saúde periodontal em universitários. **Revista de Odontologia da Unesp**, Araraquara-SP, v. 42, n. 3, p. 152-159, 2013.

SPOSITO, A. C. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arq Bras Cardiol.**, v. 88, p. 1-18, 2007.

SCHADISH, W.R.; HEINSMAN, D.T. Experiments versus quasi-experiments: do they yield the same answer? **NIDA Res Monogr.** v.170, p.147-64. 1997.

TERVONEN, T.; OLIVER, R. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 20, n. 6, p. 431-435, 1993.

VIANNA, M. I. P.; Santana, V. S. Exposição ocupacional a névoas ácidas e alterações bucais: uma revisão. **Cad. Saúde Pública**, v. 17, n. 6, p. 1335-1344, 2001.

VIEIRA, T.R.; PÉRET, A.C.A.; PÉRET-FILHO, L.A. Alterações periodontais associadas às doenças sistêmicas em crianças e adolescentes. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 2, p. 237-43, 2010.

VERGARA, M. S. *et al.* Achados epidemiológicos e alterações oftalmológicas em diabéticos atendidos em hospital geral secundário. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 73, n. 3, p. 167-170, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Oral health surveys, basic methods.** 4th edition. Geneva: WHO, 1997.

APÊNDICES

Apêndice A – Formulário de elegibilidade do Estudo

Avaliação de evidências em estudos científicos observacionais da relação da periodontite com as complicações microvasculares do diabetes mellitus (nefropatia, retinopatia e/ou neuropatia): uma revisão sistemática.

1. Revisor(a)

2. Identificação do artigo

Sobrenome do autor (se a autoria pertencer a um grupo de Pesquisa, entrar com o primeiro autor) _____

Nome da revista (abreviação comumente utilizada, nome no PubMed ou nome completo da revista) _____

Ano de publicação _____ Volume _____

Número da primeira página do artigo _____

Número do artigo no programa RevMan _____

3. Critérios de elegibilidade

3.1 Trata-se de um Estudo Observacional?

_____ Sim _____ Não

3.2 O estudo apresenta pacientes com periodontite(exposição)?

_____ Sim _____ Não

3.3 O paciente é adulto maior de 18 anos?

_____ Sim _____ Não

3.4 Trata-se de paciente com complicações de diabetes?

_____ Sim _____ Não

3.5 O desfecho é com neuropatia diabética?

_____ Sim _____ Não

3.6 O desfecho é com nefropatia diabética?

_____ Sim _____ Não

3.7 O desfecho é com retinopatia diabética?

_____ Sim _____ Não

4. Confirmação da elegibilidade:

Considerando o desenho do estudo, a população e o tipo de desfecho envolvido, o estudo pode ser incluído? _____ Sim _____ Não _____ Não está claro (convocar o terceiro revisor).

VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

6 Possui renda: () Sim () Não

7 Qual a renda familiar em salários mínimos: () =1 () <1 () 1 a 2 () 3 ou mais

8 Número de pessoas que residem no domicílio com você: _____

9 Estado Civil: () Solteiro () Casado () Viúvo () Divorciado () União Estável

10 Possui filhos: () Sim () Não

11 N° de Filhos: _____

ESTILO DE VIDA

12 Pratica atividade física regularmente: () Sim () Não

Qual o tipo de atividade física: _____ Quantas vezes por semana: _____

13 Em relação ao hábito de fumar você é:

() Não fumante

() Fumante Qual o tipo de fumo: _____ Quantos cigarros ao dia: _____

() Ex fumante O que fumava: _____ Quanto tempo fumou: _____ Quando parou: _____

14 Em relação ao hábito de consumir bebida alcoólica você:

() Não consumo

() Consumo Que tipo de bebida consome: _____

Quanto consome diariamente/semanalmente: _____ Há quanto tempo consome: _____

() Já consumir Com que frequência consumia: _____ Quanto tempo consumiu: _____

Que tipo de bebida consumia: _____

15 Você dorme quantas horas por dia: _____

16 Em relação a hábitos alimentares você:

Faz quantas refeições ao dia: _____ Já fez dieta alguma vez: () Sim () Não

Consome alimentos na forma de frituras: () Sim () Não () As vezes

Quantas vezes por semana/mês: _____

Algum alimento que ingere em excesso: () Sim Qual: _____ () Não

BIOLOGIA HUMANA

17 Possui Hipertensão Arterial: () Sim () Não () Não sabe

18 Possui Diabetes: () Sim Qual: _____ () Não () Não sabe

19 Possui Doença Renal: () Sim Qual: _____ () Não () Não sabe

20 Possui problemas cardiovasculares: () Sim Qual: _____ () Não () Não sabe

21 Outros familiares com doença cardiovascular: () Sim Qual: _____

Quem: _____ () Não () Não sabe

22 Possui doença hepática: () Sim Qual: _____ () Não () Não sabe

23 Já teve Acidente Vascular Encefálico: () Sim Quantos: _____ () Não () Não sabe

24 Já teve Síndrome de Ovários Policísticos: () Sim Há quanto tempo: _____ () Não () Não sabe

26 Possui Doença Pulmonar: () Sim () Não () Não sabe

27 Possui alguma infecção sistêmica: () Sim Qual: _____ () Não () Não sabe

28 Usa medicamentos hiperglicemiantes (Corticosteróides, betabloqueadores, diuréticos):

() Sim () Não () Não Sabe

29 Usa outros medicamentos: () Sim Quais: _____

Com que frequência usa: _____ Com que finalidade: _____

Há quanto tempo usa esses medicamentos:

Não Não Sabe

30 Tem alergia: Sim A quê: _____ Não Não Sabe

CUIDADOS COM A SAÚDE

33 Data da última consulta com profissional de saúde:

Há menos de 6 meses De 6 meses a 12 meses Há mais de 12 meses

34 Motivo da última consulta:

Prevenção de doenças Tratamento

35 Realiza aferição regular da pressão arterial: Sim Não

36 Realiza aferição regular da glicemia capilar: Sim Não

37 Há quanto tempo realizou exames laboratoriais: _____

ATENÇÃO ODONTOLÓGICA

38 Já visitou o dentista alguma vez: Sim Não

39 Data da última consulta (mês e ano): ____/____

40 N° de consultas ao dentista por ano: 0 1 2 >2

41 Motivo da última visita: Problemas bucais Prevenção

42 Recebeu alguma orientação sobre higiene bucal: Sim Não Não lembro

43 Realiza escovação dental diária: Sim Quantas vezes ao dia: _____ Não

44 Faz uso do fio dental: Sim Quantas vezes ao dia: _____ Não

45 Consumo de açúcar: Sim Não

46 Já fez algum tratamento de gengiva: Sim Há quanto tempo: _____ Não Não lembro

47 Já perdeu algum dente: Sim Não

48 Quantos dentes perdeu:

49 Por que perdeu os dentes: () Cárie () Doença Periodontal () Outros

50 Tratamento periodontal prévio: () Sim () Não

Sinais Vitais e Medidas Antropométricas:

Valor da pressão arterial: _____

Glicemia de je-
jum: _____

Pulso (arterial radial): _____

Frequência Respiratória: _____

Peso (autoreferido): _____

Altura (autoreferido): _____

Circunferência abdomi-
nal: _____

COMPLICAÇÕES DO DIABETES

Diabetes: () Tipo I () Tipo II Há quanto tempo? _____

Complicações microvasculares do diabetes

Retinopatia () Sim () Não Há quanto tempo? _____

Nefropatia () Sim () Não Há quanto tempo? _____

Neuropatia () Sim () Não Há quanto tempo? _____

Pé diabético () Sim () Não Há quanto tempo? _____

Amputação () Sim () Não Há quanto tempo? _____ Qual dimensão e membro?

Exames

Triglicerídeos	Data do exame: ___/___/___	Data da coleta: ___/___/___	Dosa- gem: _____
HDL Colesterol	Data do exame: ___/___/___	Data da coleta: ___/___/___	Dosa- gem: _____
Colesterol total	Data do exame: ___/___/___	Data da coleta: ___/___/___	Dosa- gem: _____

LDL Colesterol **Data** do exame:___/___/___ Data da coleta:___/___/___ Dosa-
gem:_____

HBA1C Data do exame:___/___/___ Data da coleta:___/___/___ Dosa-
gem:_____

Glicemia de jejum Data do exame:___/___/___ Data da coleta: ___/___/___ Dosa-
gem:_____

PCR Ultrasensível Data da coleta ___/___/___ Resulta-
do:_____

HBA1C Data do exame:___/___/___ Data da coleta:___/___/___ Dosa-
gem:_____

Microalbuminúria Data da coleta ___/___/___ Resulta-
do:_____

APÊNDICE C – Formulário Exame



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA DEPARTAMENTO DE SAÚDE NÚCLEO DE PESQUISA, PRÁTICA INTEGRADA E INVESTIGAÇÃO MULTIDIS- CIPLINAR

Nome: _____

Data do exame: _____

Cod: _____

Examinador: _____

CÁRIE DENTÁRIA E NECESSIDADE DE TRATAMENTO																	
Todos os grupos etários. Condição de Raiz, somente de 35 a 44 e 65 a 74 anos																	
	18	17	16	15	14	13	12	11		61	62	63	64	65	26	27	28
Coroa	<input type="text"/>	•	<input type="text"/>														
Raiz	<input type="text"/>	•	<input type="text"/>														
Trat.	<input type="text"/>	•	<input type="text"/>														
	48	47	46	45	44	43	42	41		71	72	73	74	75	36	37	38
Coroa	<input type="text"/>	•	<input type="text"/>														
Raiz	<input type="text"/>	•	<input type="text"/>														
Trat.	<input type="text"/>	•	<input type="text"/>														

QUADRO-RESUMO DOS CÓDIGOS PARA CÁRIE DENTÁRIA E
NECESSIDADE DE TRATAMENTO

CÓDIGO			CONDIÇÃO/ESTADO
DENTES DECÍDUOS	DENTES PERMANENTES		
Coroa	Coroa	Raiz	
A	0	0	HÍGIDO
B	1	1	CARIADO
C	2	2	RESTAURADO MAS COM CÁRIE
D	3	3	RESTAURADO E SEM CÁRIE
E	4	Não se aplica	PERDIDO DEVIDO À CÁRIE
F	5	Não se aplica	PERDIDO POR OUTRAS RAZÕES
G	6	Não se aplica	APRESENTA SELANTE
H	7	7	APOIO DE PONTE OU COROA
K	8	8	NÃO ERUPCIONADO - RAIZ NÃO EXPOSTA
T	T	Não se aplica	TRAUMA (FRATURA)
L	9	9	DENTE EXCLUÍDO

CÓDIGO	TRATAMENTO
0	NENHUM
1	RESTAURAÇÃO DE 1 SUPERFÍCIE
2	RESTAURAÇÃO DE 2 OU MAIS SUPERFÍCIES
3	COROA POR QUALQUER RAZÃO
4	FACETA ESTÉTICA
5	PULPAR + RESTAURAÇÃO
6	EXTRAÇÃO
7	REMINERALIZAÇÃO DE MANCHA BRANCA
8	SELANTE
9	SEM INFORMAÇÃO

ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TCLE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) senhor(a), você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem por objetivo geral, verificar a associação Periodontite com as complicações do *Diabetes Melitus*. Sua participação no estudo será responder a um questionário, sobre suas condições sócio demográficas, estilo de vida, biologia humana, cuidados com a saúde e atenção odontológica, que será feito em um local reservado na unidade de saúde. Serão realizados exames bucais para avaliar a condição bucal e possível presença da Doença Periodontal. O seu prontuário será consultado, para obtermos informações sobre a situação de saúde. O risco em participar desta pesquisa envolve o constrangimento, que poderá ser evitado utilizando uma sala reservada para o atendimento, além do risco de divulgação inadequada dos dados, no qual salientamos que serão tratados com sigilo e confidencialidade, evitando o risco citado. Como benefícios, os resultados obtidos com essa pesquisa poderão contribuir para um melhor conhecimento a cerca da ocorrência desta associação, e conseqüente o reconhecimento destas, para a inclusão nas medidas de políticas públicas voltadas para melhores tratamentos. Você estará livre para recusar sua participação na pesquisa ou poderá desistir de participar da mesma em qualquer momento, bem como poderá pedir informações sobre a pesquisa se assim julgar necessário. Informamos que não existirão custos financeiros associados a sua participação na pesquisa e que sua identidade não será revelada em nenhuma publicação. Os métodos adotados nesta pesquisa seguem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos, de acordo com a Resolução nº. 466/12, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Os documentos ficarão armazenados em sigilo em posse do pesquisador responsável Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho, no período mínimo de 05 anos. Sendo assim, se você concordar em participar da referida investigação, solicitamos que assine este termo de consentimento, em duas vias, sendo uma cópia para o pesquisador responsável e a outra ficará em sua posse. Todos os participantes que desejarem serão encaminhados para tratamento odontológico na clínica de extensão em Periodontia, da Universidade Estadual de Feira de Santana. Eu, li o texto acima e compreendi a natureza e

objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu atendimento. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Isaac Suzart Gomes Filho - Pesquisador Responsável

Doutorado em Saúde Coletiva – UEFS Universidade Estadual de Feira de Santana – UEFS – Av. Transnordestina, S/N – Novo Horizonte – Feira de Santana – BA - Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar – NUPPIIM – (75) 3161-8112.

ANEXO 2 - Ciência & Saúde Coletiva



INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Ciencia & Saúde Coletiva publica debates, análisis y resultados de la investigación sobre un tema específico que se considere pertinente para la salud pública, y artículos para la discusión y análisis de la situación del área de arte y subáreas, incluso si no tratan del tema principal. La revista, una publicación mensual, tiene como propósitos enfrentar los desafíos, buscar la consolidación y promover la actualización permanente de las tendencias del pensamiento y de las prácticas de la salud colectiva, en diálogo con la agenda contemporánea de Ciencia y Tecnología.

Directrices para la organización de las cuestiones temáticas

La marca de la revista Ciencia & Saúde Coletiva dentro de la diversidad de periódicos del área, es su enfoque temático, según el propósito de la ABRASCO de promover, profundizar y socializar las discusiones académicas y debates entre pares sobre cuestiones que se consideran importantes y relevantes, acompañando la evolución histórica de la salud pública del país. Los números temáticos entran en la pauta en cuatro modalidades de demanda:

- Por Término de Referencia enviado por profesores/investigadores del área de salud colectiva (espontáneamente o sugerido por los editores-jefes) cuando consideran relevante el profundizar de determinado asunto.
- Por Término de Referencia enviado por coordinadores de investigación inédita y amplia, relevante para el área, sobre resultados presentados en forma de artículos, dentro de los moldes ya descriptos. En estas dos primeras modalidades, el Término de Referencia es evaluado en su mérito científico y relevancia por los Editores Asociados de la Revista.
- Por Llamada Pública anunciada en la página de la Revista, y con la coordinación de Editores Convidados. En este caso, los Editores Convidados acumulan la tarea de seleccionar los artículos según el alcance, para que sean juzgados en su mérito por pareceristas.

• Por Organización Interna de los propios Editores-jefes, reuniendo bajo un título pertinente, artículos de libre demanda, dentro de los criterios ya descriptos. El Término de Referencia debe contener:

- (1) título (aunque provisorio) de la propuesta del número temático;
- (2) nombre (o los nombres) del Editor Convidado;
- (3) justificativa resumida en uno o dos párrafos sobre la propuesta del punto de vista de los objetivos, contexto, significado y relevancia para la Salud Colectiva;
- (4) lista de los diez artículos propuestos ya con los nombres de los autores invitados; (5) propuesta de texto de opinión o de entrevista con quien que tenga relevancia en la discusión del asunto;
- (6) propuesta de una o dos reseñas de libros que traten del tema. Por decisión editorial el máximo de artículos firmados por un mismo autor en un número temático no debe ultrapasar de tres, sea como primer autor o no. Se recomienda encarecidamente a los organizadores que presenten contribuciones de autores de variadas instituciones nacionales y de colaboradores extranjeros. Como para cualquier otra modalidad de presentación, en estos números se aceptan colaboraciones en español, inglés y francés.

Recomendaciones para la sumisión de artículos.

Se recomienda que los artículos sometidos no traten apenas de cuestiones de interés local, o se fijen apenas en el plan descriptivo. Las discusiones deben presentar un análisis ampliado que fije la especificidad de los resultados de la investigación o revisión en el escenario de la literatura nacional e internacional acerca del tema, dejando claro el carácter inédito de la contribución que el artículo trae. La revista C&SC adopta las “Normas para presentación de artículos propuestos para publicación en revistas médicas”, de la Comisión Internacional de Editores de Revistas Médicas.

El documento está disponible en varios sitios de la World Wide Web, como por ejemplo, www.icmje.org o www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf. Se recomienda a los autores su lectura atenta.

Secciones de la publicación

Editorial: de responsabilidad de los editores jefes o de los editores invitados, debe tener 4.000 caracteres con espacio como máximo.

Artículos Temáticos: deben traer resultados de investigaciones de naturaleza empírica, experimental, conceptual y de revisiones sobre el tema en pauta. Los textos de investigación no deberán pasar a los 40.000 caracteres.

Artículos de Temas Libres: deben ser de interés para la salud colectiva por libre presentación de los autores a través del sitio web de la revista. Deben tener las mismas características de los artículos temáticos: máximo de 40.000 caracteres con espacio, resulten de investigación y presenten análisis y evaluaciones de tendencias teóricometodológicas y conceptuales del área.

Artículos de revisión: deben ser textos basados exclusivamente en fuentes secundarias, sometidos a métodos de análisis ya teóricamente consagrados, temáticos o de libre demanda, pudiendo alcanzar hasta el máximo de 45.000 caracteres con espacio.

Opinión: texto que exprese posición calificada de uno o varios autores o entrevistas hechas con especialistas en el tema en debate en la revista; debe tener, en lo máximo, 20.000 caracteres con espacio.

Reseñas: análisis crítica de libros relacionados al campo temático de la salud colectiva, publicado en los dos últimos años, cuyo texto no debe ultrapasar 10.000 caracteres con espacio. Los autores de la reseña deben incluir al principio del texto la referencia completa del libro. Las referencias citadas en el texto deben seguir las mismas reglas de los artículos. En el momento de la sumisión de la reseña los autores deben insertar en anexo en el sistema una reproducción, en alta definición, de la tapa del libro en formato jpeg.

Cartas: con apreciaciones y sugerencias acerca de lo que fue publicado en números anteriores de la revista (máximo de 4.000 caracteres con espacio). Observación El límite máximo de caracteres toma en cuenta los espacios e incluye la palabra “introducción” y va hasta la última referencia bibliográfica. El resumen/abstract y las ilustraciones (figuras y cuadros) son considerados aparte.

Artículos en periódicos

1. Los originales pueden ser escritos en portugués, español, francés o inglés. Los textos en portugués y español deben tener título, resumen y palabras clave en la lengua original y en inglés. Los textos en francés e inglés deben tener título, resumen y palabras clave en la lengua original y en portugués. No se aceptan notas de pie de página o en el final de los artículos.

2. Los textos deben ser digitados en espacio duplo, fuente Times New Roman, tamaño 12, márgenes de 2,5 cm, formato Word (en la extensión .doc) y encaminados apenas por la

dirección electrónica (<http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>) según las orientaciones del sitio.

3. Los artículos publicados serán de propiedad de la revista C&SC, quedando prohibida la reproducción total o parcial en cualquier otro medio de divulgación, impresa o electrónica, sin la previa autorización de los editores jefes de la Revista. La publicación secundaria debe indicar la fuente de la publicación original.

4. Los artículos sometidos a la C&SC no pueden ser propuestos para otros periódicos.

5. Las cuestiones éticas referentes a las publicaciones de investigaciones con seres humanos son de entera responsabilidad de los autores y deben estar en conformidad con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (1964, reformulada en 1975, 1983, 1989, 1989, 1996 y 2000).

6. Los artículos deben ser encaminados con las autorizaciones para reproducir material publicado anteriormente, para usar ilustraciones que puedan identificar personas y para transferir derechos de autor y otros documentos.

7. Los conceptos y opiniones expresados en los artículos, así como la exactitud y la validez de las citas son de exclusiva responsabilidad de los autores.

8. Los textos son en general (pero no necesariamente) divididos en secciones con los títulos Introducción, Métodos, Resultados y Discusión, a veces, siendo necesaria la inclusión de subtítulos en algunas secciones. Los títulos y subtítulos de las secciones no deben estar organizados con numeración progresiva, sino con recursos gráficos (mayúscula, disminución del margen etc.).

9. El título debe tener 120 caracteres con espacio y el resumen/abstract, con lo máximo 1.400 caracteres con espacio (se incluye la palabra resumen hasta la última palabra clave), debe explicitar el objeto, los objetivos, la metodología, el abordaje teórico y los resultados del estudio o investigación. Poco abajo del resumen los autores deben indicar hasta el máximo de cinco (5) palabras clave/key words. Llamamos la atención para la importancia de la clareza y objetividad en la redacción del resumen, que por supuesto contribuirá para el interés del lector por el artículo, y de las palabras clave, que ayudarán en la indexación múltiple del artículo. Las palabras clave en la lengua original y en inglés deben figurar obligatoriamente en el DeCS / MeSH. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/> e <http://decs.bvs.br/>).

Autoría

1. Las personas designadas como autores deben haber participado en la preparación de los artículos para que puedan tomar públicamente la responsabilidad por su contenido. La clasificación como autor debe suponer: a) la concepción y la delineación o análisis e interpretación de los datos, b) la redacción del artículo o la revisión crítica, y c) la aprobación de la versión que se publicará. Las contribuciones individuales de cada autor deben ser listadas al final del texto, solamente con sus iniciales (por ejemplo: LMF trabajó en la elaboración y en la redacción final y CMG, en la investigación y en la metodología).

2. En el inicio del artículo, el límite de los autores debe ser un máximo de ocho. Otros autores se incluyen al final del artículo.

Nomenclaturas

Deben ser observadas rígidamente las reglas de nomenclatura de salud pública/salud colectiva, así como abreviaturas y convenciones adoptadas en disciplinas especializadas. Deben ser evitadas abreviaturas en el título y en el resumen. 2. La designación completa a la cual se refiere una abreviatura debe preceder la primera ocurrencia de ésta en el texto, a menos que se trate de una unidad de medida patrón.

Ilustraciones y Escalas

1. El material ilustrativo de la revista C&CS comprende tabla (elementos demostrativos como número, medidas, porcentajes, etc.), cuadro (elementos demostrativos con informaciones textuales), gráficos (demostración esquemática de un hecho y sus variaciones), figura (demostración esquemática de informaciones por medio de mapas, diagramas, flujogramas, así como por medio de dibujos o fotografías). Vale la pena recordar que la revista es impresa en apenas un color, el negro, y caso el material ilustrativo sea colorido, será convertido para tonos de gris. 2. El número de material ilustrativo debe ser de, como máximo, cinco por artículo, salvo excepciones referentes a artículos de sistematizaciones de áreas específicas del campo temático. En esta situación los autores deben negociar con los editores jefes.

3. Todo material ilustrativo debe ser numerado consecutivamente en números arábigos, con sus respectivas leyendas y fuentes, y a cada uno debe ser atribuido un breve título. Todas las ilustraciones deben ser citadas en el texto.

4. Las tablas y los cuadros deben ser confeccionados en el programa Word o Excel y enviados con título y fuente. OBS: En el enlace del IBGE (<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907pdf>) están las orientaciones para confeccionar las tablas. Deben estar configurados en filas y columnas, sin espacios extras, y sin recursos de "salto de página". Cada

dato se debe insertar en una celda separada. Importante: tablas y cuadros deben presentar información sucinta. Las tablas y cuadros pueden tener un máximo de 15 cm de ancho X 18 cm de altura y no deben sobrepasar dos páginas (en formato A4, con espacio simple y letra en tamaño 9).

5. Gráficos y figuras pueden ser confeccionados en el programa Excel, Word o PPT. El autor debe enviar el archivo en el programa original, separado del texto, en formato editable (que permite la función "copiar y pegar") y también en PDF o JPEG, TONOS DE GRIS. Los gráficos generados en programas de imagen deben ser enviados en JPEG, TONOS DE GRIS, resolución mínima de 200 DPI y tamaño máximo de 20 cm de altura x 15 cm de ancho. Es importante que la imagen original esté de buena calidad, ya que no sirve aumentar la resolución si el original está comprometido. Gráficos y figuras también deben ser enviados con título y fuente. Las figuras y los gráficos tienen que estar al máximo en una página (en formato A4, con 15 cm de ancho x 20cm de altura, letra de tamaño 9).

6. Los archivos de figuras como mapas o fotos deben guardarse en (o exportados al) formato JPEG, TIF o PDF. En cualquier caso, se debe generar y guardar el material en la mayor resolución (300 o más DPI) y mayor tamaño posibles (dentro del límite de 21 cm de altura x 15 cm de ancho). Si hay texto en el interior de la figura, debe ser formateado en fuente Times New Roman, cuerpo 9. Fuente y subtítulo deben ser enviados también en formato editable que permita la función "copiar / pegar". Este tipo de figura también debe ser enviado con título y fuente.

7. Los autores que utilizan escalas en sus trabajos deben informar explícitamente en la carta de presentación de sus artículos, si son de dominio público o si tienen permiso para utilizarlas.

Agradecimientos

1. Cuando existan, deben ser colocados antes de las referencias bibliográficas.
2. Los autores son responsables por obtener la autorización escrita de las personas nombradas en los agradecimientos, visto que los lectores pueden inferir que los mismos han suscripto los datos y las conclusiones.
3. El agradecimiento al apoyo técnico debe estar en párrafo distinto de los otros tipos de contribución.

Referencias

1. Las referencias deben ser numeradas de forma consecutiva según el orden en que son citadas en el texto. En el caso de las referencias ser de más de dos autores, en el cuerpo del texto debe ser citado apenas el nombre del primero autor seguido de la expresión et al.

2. Deben ser identificadas por número arábigo sobrescritos, según los ejemplos abajo: Ej. 1: “Otro indicador analizado fue el de madurez del PSF11” Ej. 2: “Como alerta Maria Adélia de Souza⁴, la ciudad ...” Las referencias citadas apenas en los cuadros y figuras deben ser numeradas a partir del número de la última referencia citada en el texto.

3. Las referencias citadas deben ser listadas al final del artículo, en orden numérica, siguiendo las normas generales de los Requisitos uniformes para manuscritos presentados a periódicos biomédicos (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

4. Los nombres de las revistas deben ser abreviados de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). 5. Nombres de personas, ciudades y países deben ser citados en la lengua original de la publicación.

Ejemplos de como citar referencias

Artículos en periódicos

1. Artículo estándar (incluir todos los autores sin utilizar la expresión et al.)

Pelegri ML, Castro JD, Drachler ML. Equidade na alocação de recursos para a saúde: a experiência no Rio Grande do Sul, Brasil. Cien Saude Colet 2005; 10(2):275-286.

Maximiano AA, Fernandes RO, Nunes FP, Assis MP, Matos RV, Barbosa CGS, Oliveira Filho EC. Utilização de drogas veterinárias, agrotóxicos e afins em ambientes hídricos: demandas, regulamentação e considerações sobre riscos à saúde humana e ambiental. Cien Saude Colet 2005; 10(2):483-491.

2. Institución como autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164(5):282-284.

3. Sin indicación de autoria

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 3. Sin indicación de autoria Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994; 84(2):15.

4. Número como suplemento Duarte MFS.

Maturação física: uma revisão de literatura, com especial atenção à criança brasileira. Cad Saude Publica 1993; 9(Supl. 1):71-84.

5. Indicación del tipo de texto, si necessário

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. Lancet 1996; 347(9011):1337. Libros y otras monografías

6. Individuo como autor

Cecchetto FR. Violência, cultura e poder. Rio de Janeiro: FGV; 2004. Minayo MCS. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 8. ed. São Paulo, Rio de Janeiro: Hucitec, Abrasco; 2004.

7. Organizador o compilador como autor

Bosi MLM, Mercado FJ, organizadores. Pesquisa qualitativa de serviços de saúde. Petrópolis: Vozes; 2004.

8. Institución como autor

Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). Controle de plantas aquáticas por meio de agrotóxicos e afins. Brasília: DILIQ/IBAMA; 2001.

9. Capítulo de libro

Sarcinelli PN. A exposição de crianças e adolescentes a agrotóxicos. In: Peres F, Moreira JC, organizadores. É veneno ou é remédio. Agrotóxicos, saúde e ambiente. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 43-58.

10. Resumen en Anales de congresos

Kimura J, Shibasaki H, organizadores. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

11. Trabajos completos publicados en eventos científicos

Coates V, Correa MM. Características de 462 adolescentes grávidas em São Paulo. In: Anais do V Congresso Brasileiro de adolescência; 1993; Belo Horizonte. p. 581-582.

12. Disertaciones y tesis

Carvalho GCM. O financiamento público federal do Sistema Único de Saúde 1988-2001 [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2002. Gomes WA. Adolescência, desenvolvimento puberal e sexualidade: nível de informação de adolescentes e professores das escolas municipais de Feira de Santana – BA [dissertação]. Feira de Santana (BA): Universidade Estadual de Feira de Santana; 2001. Otros trabajos publicados

13. Artículo de diário

Novas técnicas de reprodução assistida possibilitam a maternidade após os 40 anos. Jornal do Brasil; 2004 Jan 31; p. 12 Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

14. Material audiovisual

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

15. Documentos legales

Lei nº 8.080 de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União 1990; 19 set.

Material en prensa o no publicado

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996. Cronemberg S, Santos DVV, Ramos LFF, Oliveira ACM, Maestrini HA, Calixto N. Trabeculectomia com mitomicina C em pacientes com glaucoma congênito refratário. Arq Bras Oftalmol. No prelo 2004.

Material electrónico

16. Artículo en formato electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[about 24 p.]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm> Lucena AR, Velasco e Cruz AA, Cavalcante R. Estudo epidemiológico do tracoma em comunidade da Chapada do Araripe – PE – Brasil. Arq Bras Oftalmol [periódico na Internet]. 2004 Mar-Abr [acessado 2004 Jul 12];67(2): [cerca de 4 p.]. Disponível em: <http://www.abonet.com.br/abo/672/197-200.pdf>

17. Monografía en formato electrónico

CDI, clinical dermatology illustrated [CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2ª ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

18. Programa de computador

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

ANEXO 3 - Journal of Periodontology



Journal of Periodontology

A subscription also includes access to *Clinical Advances in Periodontics*, AAP's online journal. The Journal is published monthly, and subscriptions run on a calendar year.

Learn more and subscribe today!

Author Instructions

This update includes a general reorganization of the author guidelines as well as improved navigation. Other changes include online-only publication, conflict of interest form collection, and updates to clinical trial registration requirements.

The *Journal of Periodontology* publishes articles relevant to the science and practice of periodontics and related areas. Manuscripts are accepted for consideration with the understanding that text, figures, photographs, and tables have not appeared in any other publication, except as an abstract prepared and published in conjunction with a presentation by the author(s) at a scientific meeting, and that material has been submitted only to this journal.

The *Journal of Periodontology* accepts manuscript submissions online at ScholarOne Manuscripts. To start a new submission, enter the Author Center and click "Click here to submit a new manuscript." Details regarding each submission step are located at the top of the page in ScholarOne Manuscripts. Authors should prepare manuscripts in accordance with the instructions below. Failure to do so may result in delays or manuscript unsubmission.

MANUSCRIPT CATEGORIES AND SPECIFIC FORMATS

Submissions to the *Journal of Periodontology* should be limited to one of the categories defined below. Specific information regarding length and format is provided for each category. Please also refer to the instructions provided under General Format and Style. All manuscripts will be reviewed by the Editors for novelty, potential to extend knowledge, and relevance to clinicians and researchers in the field. Some manuscripts will be returned without review, based on the Editors' judgment of the appropriateness of the manuscript for the *Journal of Periodontology*.

ORIGINAL ARTICLES

These are papers that report significant clinical or basic research on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of the different forms of periodontal disease. Papers dealing with design, testing, and other features of dental implants are also included.

Format Original articles must be limited to 4,000 words (excluding the abstract, references, and figure legends). The reference list should not exceed 50 references, and the total combined number of figures and tables must be six or fewer. Multi-panel figures are acceptable.

Abstract All original articles should be submitted with a structured abstract, consisting of no more than 250 words and the following four paragraphs:

- Background:** Describes the problem being addressed.
- Methods:** Describes how the study was performed.
- Results:** Describes the primary results.
- Conclusion(s):** Reports what authors have concluded from these results, and notes their clinical implications.

Introduction: The Introduction contains a concise review of the subject area and the rationale for the study. More detailed comparisons to previous work and conclusions of the study should appear in the Discussion section.

Materials and Methods: This section lists the methods used in the study in sufficient detail so that other investigators would be able to reproduce the research. When established methods are used, the author need only refer to previously published reports; however, the authors should provide brief descriptions of methods that are not well known or that have been modified. Identify all drugs and chemicals used, including both generic and, if necessary, proprietary names and doses. The populations for research involving humans should be clearly defined and enrollment dates provided.

Results: Results should be presented in a logical sequence with reference to tables, figures, and supplemental material as appropriate.

Discussion: New and possible important findings of the study should be emphasized, as well as any conclusions that can be drawn. The Discussion should compare the present data to previous findings. Limitations of the experimental methods should be indicated, as should implications for future research. New hypotheses and clinical recommendations are appropriate and should be clearly identified. Recommendations, particularly clinical ones, may be included when appropriate.

Publication of Accepted Original Articles

Please note that accepted manuscripts which are classified by the Editors as "Discovery Science" will be placed on an accelerated schedule for **online-only publication**. See Online-Only Publication below.

GENERAL FORMAT

Manuscripts must be submitted in Microsoft Word. Margins should be at least 1" on both sides and top and bottom and all text should be double-spaced. Materials should appear in the following order:

- Title Page
- Abstract (or Introduction) and Key Words
- Text
- Footnotes
- Acknowledgment(s)
- References
- Figure Legends
- Tables

Figures should not be embedded in the manuscript. Please see the *Journal of Periodontology* Digital Art Guidelines for more information on submitting figures. Authors should retain a copy of their manuscript for their own records.

TITLE PAGE

The title page should contain:

1. a concise but informative title;
2. first name, middle initial, and last name of each author, with the highest academic degree and the current institutional affiliation, including department, for each (please use footnote symbols in the sequence *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, etc. to identify authors and their corresponding institutions);
3. disclaimers, if any;
4. the name and address (including fax number and e-mail) of the author responsible for correspondence (please indicate whether fax number and e-mail can be published);
5. word count and number of figures, tables, and references in the manuscript;
6. a short running title of no more than 60 characters, including spaces;
7. a one-sentence summary describing the key finding(s) from the study.

KEY WORDS

A maximum of six key words or short phrases, drawn from MeSH documentation, to facilitate indexing should be listed below the abstract.

ACKNOWLEDGMENT(S) AND CONFLICTS OF INTEREST

Acknowledgment(s): Following the Discussion, acknowledgments may be made to individuals who contributed to the research or the manuscript preparation at a level that did not qualify for authorship. This may include technical help or participation in a clinical study. Authors are responsible for obtaining written permission from persons listed by name. Acknowledgments must also include a statement that includes the source of any funding for the study, and defines the commercial relationships of each author.

Conflicts of Interest: In the interest of transparency and to allow readers to form their own assessment of potential biases that may have influenced the results of research studies, the *Journal of Periodontology* requires that all authors declare potential competing interests relating to papers accepted for publication. Conflicts of interest are defined as those influences that may potentially undermine the objectivity or integrity of the research, or create a perceived conflict of interest.

Authors are required to submit:

1. A statement in the acknowledgments section of the manuscript that includes the source of any funding for the study, and defines the commercial relationships of each author. If an author has no commercial relationships to declare, a statement to that effect should be included. This statement should include financial relationships that may pose a conflict of interest or potential conflict of interest. These may include financial support for research (salaries, equipment, supplies, travel reimbursement); employment or anticipated employment by any organization that may gain or lose financially through publication of the paper; and personal financial interests such as shares in or ownership of companies affected by publication of the research, patents or patent applications whose value may be affected by this publication, and consulting fees or royalties from organizations which may profit or lose as a result of publication. An example is shown below.

2. A conflict of interest and financial disclosure form for each author. A link to this electronic form will be e-mailed to each author after manuscript submission.

Conflict of interest information will not be used as a basis for suitability of the manuscript for publication.

Example of Conflict of Interest Statement: This study was supported by a grant from the Acme Implant Corporation, Seoul, Korea. Dr. Lee is on the scientific advisory board for Acme Implant Corporation and gives lectures sponsored by the company. Dr. Smith is a consultant and shareholder of the Brownstone Implant Corporation, Boston, Massachusetts. Dr. Wang is employed full-time as chief technical officer of the Acme Implant Corporation. Drs. Able, Kim, and Bruce report no conflicts of interest related to this study.

REFERENCES

References should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text. A journal, magazine, or newspaper article should be given only one number; a book should be given a different number each time it is mentioned, if different page numbers are cited.

All references are identified, whether they appear in the text, tables, or legends, by Arabic numbers in superscript. Journal title abbreviations should be those used by the U.S. National Library of Medicine. If you are uncertain about the correct abbreviation for a journal title, please search for the journal at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>.

The use of abstracts as references is strongly discouraged. Manuscripts accepted for publication may be cited and should include the manuscript's DOI, if known. Material submitted, but not yet accepted, should be cited in text as "unpublished observations." Written and oral personal communications may be referred to in text, but not cited as references. Please provide the date of the communication and indicate whether it was in a written or oral form. In addition, please identify the individual and his/her affiliation. Authors should obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of a personal communication. Presented papers, unless they are subsequently published in a proceedings or peer-reviewed journal, may not be cited as references. In addition, Wikipedia.org may not be cited as a reference. For most manuscripts, authors should limit references to materials published in peer-reviewed professional journals. In addition, authors should verify all references against the original documents. References should be typed double-spaced. Examples of references are given below. Authors are encouraged to consult EndNote for the *Journal of Periodontology's* preferred reference style.

Journals

1. Standard journal reference. Note: list all authors if six or fewer; when seven or more, list only first three and add et al. Kurita-Ochiai T, Seto S, Suzuki N, et al. Butyric acid induces apoptosis in inflamed fibroblasts. *J Dent Res* 2008;87:51-55.

2. Corporate author. Federation Dentaire Internationale. Technical report no. 28. Guidelines for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis for dental patients with cardiovascular disease. *Int Dent J* 1987;37:235.

3. Journal paginated by issue. Card SJ, Caffesse RG, Smith BA, Nasjleti CE. New attachment following the use of a resorbable membrane in the treatment of periodontitis in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1989;9(1):59-69.

4. Non-English-language titles translated into English. Buchmann R, Khoury F, Hesse T, Müller RF, Lange DE. Antimicrobial therapy of peri-implant disease (in German). *Z Zahnärztl Implantol* 1996;12:152-157.

Books and Other Monographs

5. Personal author(s). Tullman JJ, Redding SW. *Systemic Disease in Dental Treatment*. St. Louis: The CV Mosby Company; 1983:1-5.

6. Chapter in a book. Rees TD. Dental management of the medically compromised patient. In: McDonald RE, Hurt WC, Gilmore HW, Middleton RA, eds. *Current Therapy in Dentistry*, vol. 7. St. Louis: The CV Mosby Company; 1980:3-7.

7. Agency publication. Miller AJ, Brunelle JA, Carlos JP, Brown LJ, Loë H. Oral Health of United States Adults. Bethesda, MD: National Institute of Dental Research; 1987. NIH publication no. 87-2868.

8. Dissertation or thesis. Teerakapong A. Langerhans' cells in human periodontally healthy and diseased gingiva. [Thesis]. Houston, TX: University of Texas; 1987. 92 p.

Electronic Citations

Note: DOIs are preferred for journal articles. If a DOI is not available, please provide a URL and access date.

9. Online-only article. Rasperini G, Acunzo R, Limiroli E. Decision making in gingival recession treatment: Scientific evidence and clinical experience. *Clin Adv Periodontics* 2011;1:41-52. doi:10.1902/cap.2011.100002.

10. Ahead of print. McGuire MK, Scheyer ET, Nevins M, et al. Living cellular construct for increasing the width of keratinized gingiva. Results from a randomized, within-patient, controlled trial [published online ahead of print March 29, 2011]. *J Periodontol*; doi:10.1902/jop.2011.100671.

11. Web sites. Centers for Disease Control and Prevention. Periodontal Disease. Available at: http://www.cdc.gov/OralHealth/topics/periodontal_disease.htm. Accessed September 29, 2010.

TABLES

should be numbered consecutively in Arabic numbers in the order of their appearance in the text. A brief descriptive title should be supplied for each. Explanations, including abbreviations, should be listed as footnotes, not in the heading. Every column should have a heading. Statistical measures of variations such as standard deviation or standard error of the mean should be included as appropriate in the footnotes. Do not use internal horizontal or vertical rules. The submission system will easily read tables created with Word's table utility or when inserted into Word from Excel.

FIGURES

Please see the *Journal of Periodontology* Digital Art Guidelines for detailed instructions on submitting high-quality images.

Figure Legends: Legends should be typed double-spaced with Arabic numbers corresponding to the figure. When arrows, symbols, numbers, or letters are used, explain each clearly in the legend; also explain internal scale, original magnification, and method of staining as appropriate. Panel labels should be in capital letters. Legends should not appear on the same page as the actual figures.

FOOTNOTES

Footnotes should be used only to identify author affiliations; to explain symbols in tables and illustrations; and to identify manufacturers of equipment, medications, materials, and devices. Use the following symbols in the sequence shown: *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, ††, etc.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The *Journal of Periodontology* includes supplementary material in the online Journal (www.joponline.org). All supplemental material should be called out in the text.

Supplementary Figures and Tables: *Journal of Periodontology* articles are limited to a combined total of six figures and tables in the print publication. Any additional figures and tables should be submitted as supplementary files. Each supplementary figure or table should be submitted as a separate file. Please follow the guidelines regarding resolution, format, etc. for printed figures (see Digital Art Guidelines) and tables (see above) when preparing supplementary figures and tables. In summary, each figure, table, or multimedia file should be uploaded separately and the file names should clearly identify the file (i.e., SupplementaryFigure1.tif, SupplementaryTable1.xls, etc.). If file size limitations prevent you from uploading your supplemental material, please e-mail jerry@perio.org.

Supplementary Videos: The *Journal of Periodontology* publishes short videos to supplement a paper when appropriate. Most standard video formats are accepted. Videos should be edited to remove extraneous material. Authors should adhere to OSHA regulations when preparing their videos. Please e-mail bethanne@perio.org for information on how to submit videos. If your video is accepted for publication, all authors will need to submit a video copyright form. This form can be found on ScholarOne Manuscripts in the upper right-hand corner under "Instructions & Forms."

STYLE

Please follow the guidelines below when preparing a manuscript:

- Be sure to put the genus and species of an organism and journal names in the reference section in italics.
- Do not italicize common Latin terms such as *in vitro*, *in vivo*, e.g., or i.e.
- Use a block style; do not tabulate or indent material.
- Refer to the newest edition of the Glossary of Periodontal Terms published by the American Academy of Periodontology for preferred terminology.
- Authors are encouraged to use the disease classification as outlined in the Annals of Periodontology, volume 4 (1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions).
- Create equations as text, treating any mathematical symbols as special characters and assigning them the Symbol font.
- Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius and blood pressure in millimeters of mercury. All hematologic and clinical chemistry measurements

should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Description of teeth should use the American Dental Association (i.e., Universal/National) numbering system.

□ Statistical methods should be described such that a knowledgeable reader with access to the original data could verify the results. Wherever possible, results should be quantified and appropriate indicators of measurement error or uncertainty given. Sole reliance on statistical hypothesis testing or normalization of data should be avoided. Data in as close to the original form as reasonable should be presented. Details about eligibility criteria for subjects, randomization, methods for blinding of observations, treatment complications, and numbers of observations should be included. Losses to observations, such as dropouts from a clinical trial, should be indicated. General-use computer programs should be listed. Statistical terms, abbreviations, and symbols should be defined. Detailed statistical, analytical procedures can be included as an appendix to the paper if appropriate.

AUTHORSHIP

Individuals identified as authors must meet all of the following criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors: 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition, analysis, or interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published; and 4) agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Once the *Journal* has received a manuscript, any changes in authorship must be axed to the editorial office at 312/573-3225 (attn: Jerry Eberle, Editorial Specialist) or e-mailed to jerry@perio.org and must contain the signature of the author who has been added or removed from the paper. Authors who are added must submit a conflict of interest and financial disclosure form (see below).

Conflict of Interest and Financial Disclosure Forms: A conflict of interest and financial disclosure form must be submitted by each author. A link to this electronic form will be e-mailed to each author after manuscript submission. Due to this, **all authors are required to have accounts with valid e-mail addresses in ScholarOne Manuscripts** and be listed as authors for the submitted paper. Submitting authors are able to create accounts for co-authors.

ANIMAL AND HUMAN TRIALS

All manuscripts reporting the use of human subjects must include a statement that the protocol was approved by the author's institutional review committee for human subjects **AND** that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013. Do not use any designation in tables, figures, or photographs that would identify a patient, unless written consent from the patient is submitted.

For research involving the use of animals, it is necessary to indicate that the protocol was approved by the author's institutional experimentation committee or was in accordance with guidelines approved by the Council of the American Psychological Society (1980) for the use of animal experiments.

PRODUCT IDENTIFICATION

Use of brand names within the title or text is not acceptable, unless essential when the paper is comparing two or more products. When identification of a product is needed or helpful to explain the procedure or trial being discussed, a generic term should be used and the brand name, manufacturer, and location (city/state/country) cited as a footnote.

REVISED MANUSCRIPTS

Revised manuscripts should be submitted online at ScholarOne Manuscripts by the same author who submitted the original manuscript. Authors have 30 days to submit a revision. Revisions should adhere to the same requirements as original submissions. Additionally:

1. A detailed response to each reviewer comment for the original manuscript should be included. This response should also describe what changes were made in the manuscript to address each comment in the reviews.

2. Only the most recent version of each file should be uploaded. You may have to delete older files from the Author Center.

3. **Please upload a version of the manuscript with changes highlighted or track changes enabled. This should be uploaded as a supplemental file.**

4. Figures and tables should be resubmitted with revised manuscripts, even if they were not revised.

REVIEW PROCESS

Peer Review: The *Journal of Periodontology* is a peer-reviewed publication. All manuscripts, including Reviews, Commentaries, and Case Series are submitted to a minimum of two

reviewers and, when appropriate, to a statistical reviewer. Authors are given reviewer comments and additional information or observations as the Editor believes would be helpful. Revised manuscripts are due within 30 days of receipt of the Editor's communication.

Checking the Status of a Manuscript: During the peer-review process, the current status of a manuscript can be found in the Author Center (click "Submitted Manuscripts" or "Manuscripts I Have Co-Authored"). Once a decision has been made, all authors are notified by e-mail. No hard copy letters will be mailed.

MANUSCRIPT ACCEPTANCE

All manuscripts accepted for publication become the property of the American Academy of Periodontology. All authors are required to sign a copyright form. An e-mail with a link to this electronic form will be sent to all authors upon acceptance. Once all forms are received by the editorial office, an unedited version of the accepted manuscript will appear online ahead of print at <http://www.joonline.org/toc/jop/0/0>. Once a manuscript is online ahead of print, it is fully citable based on the Digital Object Identifier (DOI) assigned to the manuscript. Manuscripts will be copyedited, published online, and printed (unless online-only) in an issue of the *Journal* approximately 4 to 5 months after acceptance. Authors will be notified about a final publication date by the Editorial Office.

Reprints Corresponding authors may purchase reprints at the time pages are received for proofreading. Reprints can be purchased in 4-color or black and white. Electronic reprints are also available.

Online-Only Publication

Accepted manuscripts that are classified by the Editors as "Discovery Science" will be placed on an accelerated schedule for online-only publication. They will be assigned to an issue, copyedited, and published in the online *Journal*. Online-only manuscripts will be listed in the printed table of contents of the assigned issue but will not appear in the printed issue. Manuscripts are classified as "Discovery Science" if: a) the study is conducted in isolated cells or tissues to explore mechanisms relative to periodontitis/periodontal tissues; or b) the research is not within one step of clinical application.

Funding Agency Requirements

Consistent with current policies, authors who have papers based on funded research accepted for publication in the *Journal of Periodontology* may make their final accepted paper or published article available to agency depositories. However, authors should indicate that the paper may not be released publicly until 12 months following final publication in an issue. Authors are responsible for complying with all funding agency requirements.

QUESTIONS

Inquiries regarding current submissions should be sent to: Editorial Specialist, Journal of Periodontology, 737 North Michigan Avenue, Suite 800, Chicago, IL 60611-6660. Telephone: 312/573-3255; e-mail: jerry@perio.org.